

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. H. Eikmeier)

**Der Einfluß eines Langzeitcorticosteroidpräparates
(VOLON A 40) auf Gesamtleukozytenzahl,
eosinophile Granulozyten, Differentialblutbild,
Blutzucker, Gesamteiweiß, das Enzym
Creatinkinase und die Elektrolyte Natrium
und Kalium im Blutplasma beim Hund**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Thomas Mühl
Tierarzt aus Zeitz

Gießen 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546402_0029

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. H. Eikmeier)

**Der Einfluß eines Langzeitcorticosteroidpräparates
(VOLON A 40) auf Gesamtleukozytenzahl,
eosinophile Granulozyten, Differentialblutbild,
Blutzucker, Gesamteiweiß, das Enzym
Creatinkinase und die Elektrolyte Natrium
und Kalium im Blutplasma beim Hund**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Thomas Mühl
Tierarzt aus Zeitz

Gießen 1974

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin

in Gießen

Dekan: Prof. Dr. M. Frimmer

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Eikmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 16./17. September 1974

In der vorliegenden Arbeit sind die Stichwörter, die zugleich eingetragene Warenzeichen sind, als solche nicht besonders kenntlich gemacht. Fehlt bei einer Markenbezeichnung das Zeichen ® oder ein entsprechender Hinweis, so kann hieraus nicht geschlossen werden, daß keine Schutzrechte vorliegen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Schrifttum</u>	2
2.1. Einteilung und Bildungsort der NNR-Hormone	2
2.2. Die Glucocorticoide	3
2.3. Die Mineralocorticoide	4
2.4. Die synthetischen Derivate	5
2.5. Der Einfluß der Corticoide	
2.5.1. auf die Gesamtleukozytenzahl	9
2.5.2. auf eosinophile Granulozyten	10
2.5.3. auf das Differentialblutbild	12
2.5.4. auf den Blutzuckergehalt	13
2.5.5. auf Gesamteiweiß im Blutplasma	14
2.5.6. auf das Enzym Creatinkinase	15
2.5.7. auf die Elektrolyte Natrium und Kalium	16
3. <u>Eigene Untersuchungen</u>	18
3.1. Material (Versuchspräparat)	18
3.2. Versuchstiere	19
3.3. Untersuchungsmethoden	19
3.3.1. Blutentnahme	19
3.3.2. Zählung der Leukozyten	20
3.3.3. Zählung der eosinophilen Granulozyten	20
3.3.4. Differentialblutbild	21
3.3.5. Blutzuckerbestimmung	21
3.3.6. Gesamteiweißbestimmung	23
3.3.7. Bestimmung des Enzyms Creatinkinase	24
3.3.8. Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium	24
3.4. Versuchsaufbau	25
3.5. Ergebnisse der Vorversuche	26
3.5.1. Leukozytenzahl	27
3.5.2. Eosinophile Granulozyten	28
3.5.3. Differentialblutbild	29

	Seite
3.5.4. Blutzucker	30
3.5.5. Gesamteiweiß	30
3.5.6. Creatinkinase	31
3.5.7. Elektrolyte Natrium und Kalium	31
3.6. Ergebnisse der Hauptversuche	32
Der Einfluß des VOLON A 40 auf	
3.6.1. Leukozytenzahl	32
3.6.2. eosinophile Granulozyten	34
3.6.3. Differentialblutbild	36
3.6.4. Blutzucker	39
3.6.5. Gesamteiweiß	42
3.6.6. Creatinkinase	42
3.6.7. Elektrolyte Natrium und Kalium	44
4. <u>Diskussion</u>	45
5. <u>Zusammenfassung</u>	49
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	51
7. <u>Lebenslauf</u>	66

1. Einleitung

Kurz nach Ende des zweiten Weltkrieges wurde die große Bedeutung der Nebennierenrindenhormone bekannt, als sich beachtliche Erfolge bei der Bekämpfung rheumatischer Gelenkentzündungen des Menschen zeigten (29). Heute zählen die Corticosteroide zu den bedeutendsten Arzneimitteln, die in der Medizin nicht mehr fortzudenken sind. Sie zeichnen sich durch eine große Anzahl von Indikationen aus. Leider sind auch etliche Nebenwirkungen bekannt, die bei ihrer Anwendung Beachtung finden müssen.

Mir wurde die Aufgabe gestellt, die Wirkung eines häufig angewendeten langwirkenden Corticosteroidpräparates (VOLON A 40) auf folgende Kriterien hin zu überprüfen: die Gesamtleukozytenzahl, die eosinophilen Granulozyten, das Differentialblutbild, Blutzucker, Gesamteiweiß, das Enzym Creatinkinase und die Elektrolyte Natrium und Kalium im Blutplasma beim Hund.

Die Kenntnis der Wirkungen des VOLON A 40 auf die genannten Kriterien ist nicht nur wichtig für die Laboratoriumsdiagnostik, sondern erlaubt auch Rückschlüsse auf die Wirkungsdauer und etwaige unerwünschte Nebenwirkungen.

2. Schrifttum

2.1. Einteilung und Bildungsort der NNR-Hormone

Nach BIRO und GRABER (14) lassen sich die NNR-Hormone nach ihren Wirkungen in drei Gruppen einteilen:

1. Glucocorticoide (Cortison, Cortisol)
2. Mineralocorticoide (Aldosteron, Cortexon)
3. Sexualcorticoide (Androgene, Östrogene)

Im Rahmen dieser Arbeit soll nur auf Gluco- und Mineralocorticoide eingegangen werden.

Die Einteilung in Gluco- und Mineralocorticoide darf nicht zu streng erfolgen, da sie sich in ihren Wirkungen überschneiden (14, 42, 44, 71, 80, 104, 112).

Der Bildungsort der Gluco- und Mineralocorticoide ist die Nebennierenrinde. Sie teilt man ein in eine äußere Schicht, die zona arcuata (zona glomerulosa beim Wdk.), in eine breite mittlere Schicht, die zona fasciculata, und eine innere Schicht, die zona reticularis (79). Die Nebennierenrinde umfaßt etwa 80 % des Gesamtvolumens der Nebennieren. Der Hauptsyntheseort der Corticosteroide ist die zona fasciculata, deren strangartig angeordnete Zellen von dichten Kapillarnetzen umgeben sind, die für die Nährstoffversorgung und für den Hormonaustausch günstige Voraussetzungen schaffen. Die Zellen enthalten eine große Menge an Lipoiden, insbesondere Cholesterin, und Ascorbinsäure. Das Cholesterin und dem Cholesterin nahestehende Steroide stellen die Vorläufer der Corticosteroide dar (77). Das gemeinsame Grundgerüst der Steroidhormone ist der gesättigte Kohlenwasserstoff Cyclopentanoperhydrophenantren, auch Steran genannt, bestehend aus drei hydrierten Benzolringen (A, B, C) und einem Cyclopentanring (D). Strukturell unterscheidet sich die Vielzahl der Steroide durch Ersatz einzelner H-Atome, durch Hydroxyl-, Keto- oder Methylgruppen, durch Hinzukommen von Doppel- und Einfachbindungen sowie durch die räumliche Anordnung einzelner Substi-

tuenten. Nur ein geringer Teil von ihnen ist biologisch wirksam (1). Biologisch wichtige Steroide sind die Corticosteroide (85). Sie sind gekennzeichnet durch das 21-C-Atomskelett zusätzlich einer Δ -Ketol- oder Glykolkette, einer 11-Keto- oder Hydroxylgruppe oder einer 17-Hydroxylgruppe.

2.2. Die Glucocorticoide

Die Synthese der Glucocorticoide erfolgt hauptsächlich in der mittleren und inneren Schicht der Nebennierenrinde und wird von der Hypophyse reguliert (14, 44). Die Steuerung der Hypophyse wiederum geschieht vom Hypothalamus. Das ACTH wird von den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens sezerniert. Kommt die Synthese der Corticoide in Gang, so hat dies die Drosselung der ACTH-Produktion zur Folge (feed back) (2). Die ACTH-Synthese läßt nach, sobald im Blut eine gewisse Menge von Corticosteroiden vorhanden ist. So kann durch exogen zugeführte Corticoide die ACTH-Produktion völlig zum Stillstand kommen, was als schwere Komplikation bei der Anwendung der Corticosteroide angesehen werden muß (46).

Die Glucocorticoide haben ein breites Wirkungsspektrum. Sie fördern die Bildung der Glukose, wobei auf Nahrungskohlenhydrate, auf Glykogenreserven, auf Fett und schließlich auch auf Eiweiß zurückgegriffen wird (2). Die Glucocorticoide beeinflussen also nicht nur den Kohlenhydrat-, sondern auch den Fett- und Eiweißstoffwechsel (104). Sie nehmen auch an der Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes teil.

Der Blutzuckeranstieg durch Glucocorticoide kann nach FORSHAM (39) durch Insulin verhindert werden. Nach SCHWARZ und HARMEYER (123) jedoch unterliegt die durch Corticoidwirkung intermediär entstandene Glukose kaum einer Insulinsteuerung.

Für den Kliniker ist ihre antiphlogistische, antiallergische, antitoxische und antipruriginöse Wirkung von Wichtigkeit. Daneben besitzen sie eine allgemein stimulierende Wirkung. Leider sind auch Nebenwirkungen bekannt, so das Cushing-Syndrom, Inaktivitätsatrophie der Nebennierenrinde, eiweißkatabole Wirkung, Behinderung der Wundheilung, Ulcera und Infektionsrisiko, um einige zu nennen (10, 29, 31, 44, 46, 66, 70, 98).

Eine große Zahl klinischer Indikationen der Glucocorticoide nennen FRIMMER (44) und MARTIN et al. (91).

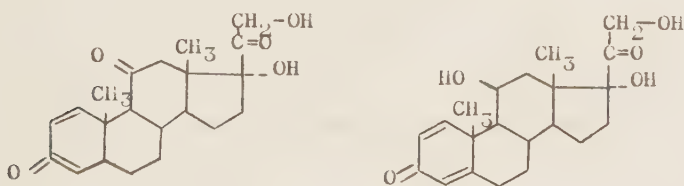
2.3. Die Mineralocorticoide

Wenn von Mineralocorticoiden die Rede ist, so ist vor allem der Hauptvertreter dieser Gruppe, das hochwirksame Aldosteron gemeint. Es ist je nach Testmethode 30 bis 100mal aktiver als das zuerst bekannte Mineralocorticoid Desoxycorticosteron (Cortexon) (115). Der Syntheseort der Mineralocorticoide ist zur Hauptsache die äußere Schicht der Nebennierenrinde. Die Regulation der Aldosteronproduktion geht nicht allein von der Hypophyse aus. Zahlreiche Mechanismen sind daran beteiligt (14, 44). Es ist anzunehmen, daß heute noch unbekannte Faktoren an der Regulation beteiligt sind. Die Hauptwirkung der Mineralocorticoide ist der Einfluß auf Wasser- und Elektrolythaushalt. Sie bewirken die Resorption von Natrium und Chlorid durch verschiedene Zellmembranen, wie Nierentubuli, Magen-Darmepithel und Muskelzellen (115). Die Natriumretention erfolgt unter gleichzeitiger Abgabe von Kalium- und Wasserstoffatomen. Aldosteron wirkt aber auch auf den Kohlenhydratstoffwechsel ein. Außerdem erzielt es eine Eosinopenie, wobei seine Aktivität etwa 30 % des Cortisons beträgt (115). Im Gegensatz zu den Glucocorticoiden bewirken die Mineralocorticoide Bindegewebsproliferation. Aus diesem Grund hat man auch an Stelle der Unterscheidung in Gluco- und Mineralocorticoide

die Bezeichnung anti- und proinflammatorische Corticoide geprägt. Hierbei wird der entzündungshemmende Effekt der Glucocorticoide und der entzündungsfördernde der Mineralocorticoide deutlich (115).

2.4. Die synthetischen Derivate

Alle oben genannten unerwünschten Wirkungen der Corticosteroide führten von Anfang an zu dem Bestreben, das Steroidmolekül so zu verändern, daß die Nebenwirkungen soweit wie möglich unterdrückt wurden und nur die therapeutischen Eigenschaften bewahrt bleiben. Die Doppelbindung zwischen C1 und C2 führte zu einer fünffach stärkeren entzündungswidrigen und antiinflammatorischen Wirkung unter gleichzeitiger teilweiser Ausschaltung der Wasserretention. So entstanden das Prednison und das Prednisolon (17).



Noch stärkere pharmakodynamische Veränderungen rief die Halogenierung des C9 mit Fluor hervor (42). Hydroxylierung und Methylierung des C16 verbesserten den Wirkungsgrad wiederum, wobei zusätzlich die unerwünschten mineralocorticoiden Eigenschaften verloren gingen (11, 63). Dachte man zuerst, somit die idealen Glucocorticoide gefunden zu haben, mußte man später erkennen, daß jedes Präparat seine speziellen Nebenwirkungen hat (14). Von den synthetischen Corticosteroiden Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Fluorhydrocortison, Dexamethason, Betamethason und Triamcinolon soll aufgrund der Themenstellung nur auf letzteres näher eingegangen werden.

Ein Gewichtsverlust bei den Tieren war zu beobachten (60). Zur Pharmakologie: Für die therapeutische Beurteilung der Glucocorticoide ist die antiphlogistische Wirksamkeit ausschlaggebend. Triamcinolon-Acetonid zeigt im Vergleich zu Prednison-Acetat eine 42,5fache (83, 84) und im Vergleich zu Hydrocortison eine 2- bis 3fache Wirksamkeit (12, 15). Am Entzündungsmodell Pyrufer-Quaddel wirkt Triamcinolon-Acetonid-Tinktur signifikant entzündungswidriger als andere Corticoidzubereitungen (36).

Die gluconeogenetische Wirkung ist zwar 2,5mal stärker als die von Prednisolon, ist aber im Verhältnis zur antiphlogistischen reduziert (83, 84).

Als mineralocorticoide Wirkung sind Natriumausscheidung und leichte diuretische Wirkung zu nennen (15, 53, 101). Wirkung auf das Körpergewicht: Beim wachsenden Tier wird die Gewichtszunahme verlangsamt (12).

Auf das lymphatische System wirkt Triamcinolon wie die anderen Glucocorticoide: Die Zahl der Lymphozyten sinkt, an Thymus, Milz und Lymphknoten ist ein Gewichtsverlust zu verzeichnen.

Triamcinolon hat eine doppelt so starke antiallergische Aktivität wie Prednison oder Prednisolon (60).

Die Indikationen für Triamcinolon sind Krankheiten, bei denen antiphlogistische, antiallergische, antiproliferative, antipruriginöse Wirkungen erforderlich sind, z. B. der rheumatische Formenkreis, allergische Erkrankungen und Dermatosen. Bei der Anwendung des Triamcinolon bei Dermatosen berichten über gute Erfolge CONROY (12), OLANSKY et al. (99), SCHER (113), SHERWOOD et al. (125). JAMES (67) beschreibt ausgezeichnete und zufriedenstellende Ergebnisse bei verschiedenen Hauterkrankungen nach intradermaler Injektion des Triamcinolon.

An Nebenwirkungen sind die Cushing-Symptome bekannt, wie Gewichtszunahme, Ödeme, Euphorie; sie sollen aber nur selten

zum Vorschein kommen (60). Bekannt sind außerdem die Störung der Wundheilung, das Infektionsrisiko und die katabole und antianabole Wirkung des Triamcinolon. Nach längerer Verabfolgung des Mittels wurden Muskelatrophien beobachtet (136).

Das Triamcinolon-Acetonid ist als Kristallsuspension, in Tablettenform und als Externum im Handel.

Die Injektion von Triamcinolon-Acetonid ergibt eine Depotwirkung, die mehrfach länger ist als bei anderen Corticoiden (56, 99, 103, 138). Die klinische Wirkungsdauer nach einer Injektion von 40 mg wird in der Humanmedizin mit ca. drei Wochen angegeben, bei der Erhaltungstherapie bei Polyarthritiden (80 - 100 mg Triamcinolon-Acetonid) mit ca vier Wochen (118).

Nach RAUSCH-STROOMANN et al. (105) gab es bisher über die Verweildauer von Depotcorticoiden keine zuverlässigen Angaben. Ihnen war es möglich, mit der Isotopenmethode Plasmacortisol zu bestimmen. Aus der Unterdrückung der Eigenproduktion kann auf Wirkungseintritt, -intensität und -dauer von exogen zugeführten Steroiden geschlossen werden. Durch diese Versuche wurde bestätigt, daß eine einmalige Gabe von 40 mg Triamcinolon-Acetonid eine Wirkungsdauer von ca drei Wochen besitzt. Die Injektion von Triamcinolon zur systemischen Therapie bietet den Vorteil der Umgehung des Magen-Darm-Traktes. Patienten, die wegen gastritischer Beschwerden die orale Corticoidtherapie aufgeben mußten, reagierten gut auf intraglütäale Injektionen (69). - Die Triamcinolon-Acetonid-Tabletten (8 mg Wirksubstanz) wirken nur 16 Stunden auf das Hypophysen-Nebennierenrindensystem. Als Beweis dienen die 17-OH-Corticoide, welche nach dieser Zeit wieder in physiologischer Menge im Blut vorhanden sind (60).

Der Vorteil der Triamcinolon-Acetonid-Externa ist, daß sie direkt am Ort des Affekts angewendet werden können. Allgemeine hormonelle Nebenwirkungen sind dadurch selten; sie sind nur bei Langzeitanwendung oder bei Behandlung ausgedehnter Hautflächen vorhanden (58). Die Externa zeigen bei

86 % der in der Praxis vorkommenden, unkomplizierten Dermatosen einen günstigen Effekt. Die Allgemeinwirkung ist gering (50, 58).

Die Triamcinolon-Acetonid-Kristallsuspension wird auch in der Veterinärmedizin zur intramuskulären, intraartikulären und intrafokalen Corticoidtherapie angewendet (57). Auch hier macht man sich die antiphlogistische, antiallergische, antirheumatische und antipruriginöse Wirkung des Triamcinolon-Acetonids zunutze. Bei der Ketose des Rindes ist es aufgrund der blutzuckersteigernden Wirkung indiziert (37, 57).

Häufige Nebenwirkungen des Triamcinolon-Acetonids sind Polydipsie und Polyurie. Bei Pferden ist ganz besondere Vorsicht bei der Anwendung dieses Mittels geboten, da es zur Entstehung einer Hufrehe führen kann.

Triamcinolon ist ein Langzeit- oder Depotcorticoid. Ein Haupteinwand gegen die Langzeitbehandlung ist die Hemmung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems. LANGE (81) untersuchte 27 Patienten ein Jahr lang, denen in regelmäßigen Abständen von drei Wochen Triamcinolon-Acetonid intramuskulär appliziert wurde. Drei Wochen nach der letzten Injektion wurde der endogene Cortisolblutspiegel bestimmt. Die Werte lagen im physiologischen Bereich. Das Hypophysen-NNR-System war nach einjähriger Therapie mit insgesamt 19 Triamcinolon-Acetonid-Injektionen in der Lage, sofort nach Absetzen des Mittels seine eigene Funktion zu übernehmen.

2.5. Der Einfluß der Corticoide

2.5.1. auf die Gesamtleukozytenzahl

Die Glucocorticoide haben einen stimulierenden Einfluß auf die Hämatopoese. So stellten GOETSCH et al. (49) eine Leukozytose beim Rind fest, und zwar sowohl nach Behandlung der

Tiere mit Prednisolon als auch 9-alpha-Fluorohydrocortison oder 9-alpha-Fluoroprednisolon. JASPER und JAIN (68) untersuchten die Leukozytenzahl nach Prednisoloninjektion beim Hund. Zwei bis vier Stunden p. i. war ein Anstieg erkennbar, der Höhepunkt des Leukozytenanstiegs wurde nach vier bis acht Stunden erreicht. Nach 24 Stunden waren die Leukozyten wieder zu ihren Normalwerten zurückgekehrt. Auch beim Geflügel konnten FERRARA A. und FERRARA B. (32) nach Prednisoloninjektion eine Erhöhung der Leukozytenzahl feststellen. Die Stimulierung der Hämatopoese und die damit verbundene Steigerung der Leukozytenzahl bestätigen auch BIRO und GRABER (14), LORBACH (86) und SCHALM (111).

2.5.2. auf eosinophile Granulozyten

Abhandlungen, die eine Eosinopenie nach Behandlung mit Corticosteroiden bei Mensch und Tier beinhalten, sind zahlreich vorhanden. Die eosinophilen Granulozyten haben einen meist plumpen, wenig polymorphen Kern. Der Zelleib enthält stark lichtbrechende Körnchen, die saure Anilinfarben, z. B. Eosin, bevorzugen (79). Die Lebensdauer der Eosinophilen wird mit maximal 8 - 10 Tagen angegeben (76). SCHILLING (116) schreibt die Eosinophilen dem myeloischen System zu. Ihre Bildung erfolgt hauptsächlich im Knochenmark und an Orten myeloischer Metaplasie.

Eine Eosinopenie nach Injektion von Corticosteroiden stellten APPELIUS (3) beim Schwein, ARCHER (4, 5) beim Pferd und DIEDRICHSEN (21) ebenfalls beim Schwein fest. EIKMEIER (27, 28, 30) beschrieb gute Erfolge mit Corticosteroiden bei der Bekämpfung von Krankheiten des Hundes, die mit Eosinophilie einhergehen. Daß eine Injektion mit ACTH bei gesunder Nebennierenrinde die gleiche Wirkung hervorruft wie die von Corticosteroiden, bewiesen FERREIRA NETO et al. (33) mit künstlich hervorgerufener Eosinopenie bei klinisch gesunden Hunden.

Weitere Autoren, die eine Eosinopenie bei verschiedenen Tierarten nach ACTH- bzw. Corticoidbehandlung feststellen, sind DOUGHERTY und WHITE (22), GIERSECH (47), GOETSCH et al. (49), HILLS et al. (62), HOLM (64), KERR et al. (73), KRAFT (78), LANGE und GERNHARD (82), LORBACH (86), LÜTZENKIRCHEN (87), MERRIL und SMITH (96), PUNTIGAM und BERGER (102), ROGERS (106), SCHALM (111), SOLIMAN (127), SYBESMA und van der VEEN (128), THORN et al. (131), THORN (132), VIGUE (133), VÖLKER (134), WEISSBECKER (135) und WINQVIST (137).

Mit der Biologie der Eosinophilen und den Ursachen über den Mechanismus der Depression nach Corticosteroidgabe hat sich ARCHER (6, 7, 8) in zahlreichen Abhandlungen beschäftigt. Er stellt die Hypothese auf, daß Corticosteroide zuerst das Histamin im Blut neutralisieren und daraufhin eine Eosinopenie auftritt. Eine direkte Wirkung der Corticosteroide auf die Eosinophilen konnte er nicht feststellen.

Andere Wege, die zum Eosinophilensturz im Blut durch Corticoide führen könnten, beschreibt GROSS (52).

1. Drosselung des Nachschubs aus dem Knochenmark durch Mitosehemmung und Störung der Ausreifung oder Sperre der Ausschwemmung.
2. Direkte Zerstörung im strömenden Blut.
3. Abwanderung der Eosinophilen vom Blut ins Gewebe (Milz, Lunge, Magen-Darmtrakt, Haut).

Die Abwanderung der Eosinophilen ins Gewebe bestätigen durch Versuche BRAUNSTEINER (16), GIESE (48), SCHULZ (122), SOLIMAN (127) und VÖLKER (134).

Zum gleichen Ergebnis wie ARCHER kommen HICKS und WEST (61). Die Eosinopenie beim Stress oder nach ACTH- bzw. Corticoidinjektion ist nach diesen Autoren das Ergebnis des neutralisierenden Effekts der Corticoide auf Histamin. - Bei parasitären Erkrankungen und bei Allergien ist eine Eosinophilie bekannt. Nach SCHALM (111) wird in diesen Fällen Histamin frei; dadurch sind vermehrt Eosinophile vorhanden; denn sie besitzen einen

antihistaminen Stoff. Ist im Blut kein Histamin vorhanden, liegt eine Eosinopenie vor. So wird auch von SCHALM (111) die Theorie von ARCHER bestätigt.

2.5.3. auf das Differentialblutbild

Daß Corticosteroide das Blutbild verändern, ist bekannt. BIRO und GRABER (14) stellen fest, daß nach Corticoidgabe die Zahl der Gesamtleukozyten zwar steigt, die Zahl der Lymphozyten aber geringer wird. Einen Anstieg der neutrophilen Granulozyten und einen Abfall der Lymphozyten nach Corticoidbehandlung beobachten FERRARA A. und FERRARA B. (32) beim Geflügel. FIEGEL (35) stellt den gleichen Effekt mit verschiedenen synthetischen Glucocorticoiden fest. GIERSCHIK (47) beschreibt eine Hemmung des lymphatischen Gewebes durch Nebennierenrindenhormone und eine damit verbundene Lymphopenie. Eine Neutrophilie und Lymphopenie nach ACTH- bzw. Glucocorticoidinjektion bei verschiedenen Tierarten beschreiben weiterhin APPELIUS (5), DOUGHERTY et al. (22), GOETSCH et al. (49), HATAYA et al. (54), HILLS et al. (62), HOLM et al. (64), JASPER und JAIN (68), KERR et al. (73), LORBACH (86), MERRIL (96), O'CONNOR (98), OSBALDISTON et al. (100), PUNTIGAM (102), ROGERS (106), ROSSBACH (107), SCHALM (110, 111), THORN et al. (131), THORN (132) und WINQVIST (137).

Der Abfall der eosinophilen Granulozyten nach Corticoidgabe ist nicht nur bei der absoluten Eosinophilenzählung, sondern auch im Blutbild signifikant. Da die Eosinophilen ein eigenes Untersuchungskriterium darstellen, soll an dieser Stelle nicht noch einmal darauf eingegangen werden (2.5.2.).

Eine Veränderung in der Zahl der basophilen Granulozyten wird von wenigen Autoren beschrieben. SCHALM (111) bemerkt einen Abfall der Basophilen nach ACTH- bzw. Corticoidgabe.

Über die Monozyten liegen unterschiedliche Aussagen vor. Daß sie nach Corticoidgabe keine deutlichen Veränderungen aufweisen, behaupten HOLM et al. (64), MERRIL und SMITH (96), PUNTIGAM et al. (102) und WINQVIST (137). ROSSBACH (107) und SCHALM (110, 111) berichten in ihren Arbeiten über eine leichte Monozytose.

2.5.4. auf den Blutzuckergehalt

Schon in der Unterteilung in Gluco- und Mineralocorticoide wird deutlich, daß zumindest die erstgenannte Gruppe Wirkungen auf Glukose zeigt. Seit man Corticosteroide therapeutisch einsetzt, ist ihre gluconeogenetische Wirkung bekannt. Aufgrund dieser Wirkung wurden sie schon frühzeitig erfolgreich gegen die Acetonämie des Rindes verwandt (37, 124).

Da die gebräuchliche enzymatische Blutzuckeruntersuchungsmethode, der GOD-Test, nicht so spezifisch wie der Hexokinase-UV-Test für die Bestimmung der "wahren Glukose" ist, sprechen wir im folgenden besser von "Blutzuckerwerten" als von Glucosewerten (9, 75, 88).

Bei der Untersuchung auf Blutzucker müssen tagesrhythmische Schwankungen berücksichtigt werden. BIESEMAN (15) erklärt ein Absinken des Blutzuckers während der Nacht mit reger Vagustätigkeit zu dieser Zeit. Unter seinem Einfluß wird vermehrt Glykogen gebildet. Am Tage herrscht der Sympaticus vor, und es wird Glykogen zu Traubenzucker abgebaut. Wichtig ist auch die Erkenntnis, daß vor allem beim Hund kurze Zeit nach Futteraufnahme der Blutzuckerspiegel steigt.

Zahlreiche Autoren berichten über den blutzuckersteigernden Effekt von Glucocorticoiden. DIEDRICHSEN (21) untersucht das Verhalten der Blutglukose nach Applikation von Corticoidpräparaten beim Schwein. Er stellt eine Blutzucker-

steigerung fest, wenngleich auch manche Tiere mit einem Abfall des Blutzuckers antworten. Es kommt im einzelnen auf die Reaktionslage des Individuums an (21).

GALLE (45) untersucht den Blutzuckerserumspiegel bei gesunden Pferden nach Applikation eines Glucocorticoids. Die Blutzuckerkonzentration steigt stark an und ist nach drei Tagen noch nicht völlig in den Normalbereich zurückgekehrt.

Gluconeogenese und Blutzuckererhöhung nach Applikation von ACTH- bzw. Nebennierenrindenhormonen stellen weiterhin fest BIRO und GRABER (14), GIERSCHIK (46, 47), GOETSCH et al. (49), HEIDRICH et al. (55), KAISER (70), KIPKE et al. (74), LORBACH (86), MAPLESDEN et al. (90), O'CONNOR (98), ROSSBACH (107), SLESINGER (126) und SZUMLAKOWSKI et al. (129).

SCHIMMKE et al. (117) beschreiben zwar eine Blutzuckererhöhung nach ACTH-Applikation beim Mensch, kleinen Laboratoriumstieren und beim Schwein, jedoch nicht beim Hund. Bei dieser Tierart soll der Glukoseanstieg nach Verabreichung von ACTH- bzw. Glucocorticosteroiden fehlen.

Die Gefahr eines entstehenden Diabetes bei Hunden durch Corticoidbehandlung sehen DEMANET et al. (19) nicht. Sie konnten nach viereinhalbmonatiger Behandlung mit Cortison keinen Diabetes bei den Versuchstieren feststellen.

2.5.5. auf Gesamteiweiß im Blutplasma

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen über die Wirkung der Corticosteroide auf Blutzucker und eosinophile Granulozyten gibt es wenige Arbeiten über die Wirkung dieser Stoffe auf das Gesamteiweiß im Blutplasma. Beschrieben wird dagegen oft die eiweißkatabole Wirkung der Corticosteroide im Organismus, die aus Fett und Eiweiß die Bildung von Kohlen-

hydraten anzuregen vermögen (14, 70, 101). Eine Muskelatrophie, vor allem der Glutäusmuskulatur, ist bei längerer Anwendung bekannt (25, 41, 136).

Das Gesamteiweiß im Blutplasma kann man in drei Hauptgruppen unterteilen: Fibrinogen, Albumin und die Globuline. Von letzteren sind heute die α_0 , α_1 , α_2 , α_3 , β_1 , β_2 , β_3 , γ , γ_2 - Fraktionen bekannt (115). Das Eiweiß im Blutplasma dient u. a. der Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes und dem Schutz des Körpers mittels Antikörper. Im Gegensatz zu anderen Proteinen des Organismus hat Plasmaeiweiß eine kurze Lebensdauer. Die Leber produziert laufend Plasmaeiweiß bis zur Erfüllung der Norm im Blut.

FIEGEL (35) ist einer von wenigen Autoren, der die Wirkung eines Corticosteroids auf das Eiweiß im Blutplasma nennt. Nach seiner Aussage läßt sich eine bestehende Hypoproteinämie durch Triamcinolon beseitigen. Demnach müßte Triamcinolon eine Eiweißsteigerung im Blutplasma herbeiführen.

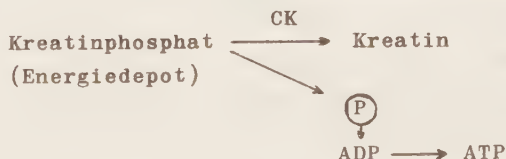
SCHEUNERT und TRAUTMANN (115) erwähnen die Erhöhung der Globuline bei anhaltender Hypersekretion von ACTH. Wegen der dabei entstehenden Lymphopenie könnte es sich bei der Erhöhung der γ -Fraktion um eine Schutzfunktion des Organismus handeln, da die γ -Globuline die Antikörper enthalten.

Hohe Dosen Glucocorticoide, wie sie bereits therapeutisch angewendet werden, verhindern aber die Resistenz gegen Infektionen. Experimentell konnte durch ACTH- und Cortisonapplikation eine Verminderung der Antikörperproduktion gezeigt werden (115).

2.5.6. auf das Enzym Creatinkinase

Das Kreatinphosphat dient als Energiedepot. Es kommt in der Skelettmuskulatur der Säugetiere in vier- bis sechsfacher Konzentration des Adenosintriphosphates vor. Das energiereiche Phosphat wird aus dem Kreatinphosphat mit Hilfe des

Fermentes Creatinkinase auf Adenosindiphosphat übertragen (76).



Bei körperlicher Anstrengung eines Individuums oder bei krankhaften Zuständen der Muskulatur ist das Enzym Creatinkinase im Blutplasma erhöht. Diese Erkenntnis macht man sich laboratoriumsdiagnostisch zunutze.

Im Rahmen dieser Arbeit soll geklärt werden, ob ein langwirkendes Corticosteroidpräparat, dessen eiweißkatabole Wirkung bekannt ist und das bei längerer Anwendung zu Muskelatrophie führen kann, das Vorkommen dieses Enzyms im Blutplasma erhöht.

2.5.7. auf die Elektrolyte Natrium und Kalium

Die Wirkung der Corticosteroide auf die Elektrolyte ist schon lange bekannt. Sie gab der Gruppe der Mineralocorticoide ihren Namen, um sie gegen die Glucocorticoide abzugrenzen (2.1.). Wie schon beschrieben, war die Natrium- und Wasserretention der natürlichen Corticosteroide eine unerwünschte Nebenwirkung bei der therapeutischen Anwendung, und man war von Anfang an bemüht, diesen Effekt zu unterdrücken (2.4.). Durch chemische Veränderungen des Steroidkörpers ist dies vollständig geglückt, ja es sind geradezu diuretische Wirkungen beschrieben worden (35, 129).

FIEGEL und KELLING (34) und WILLIAMS (136) stellten nach 10- bis 14-tägiger Dauerbehandlung mit Triamcinolon beim

Mensch keine störende Beeinflussung des Mineralhaushaltes fest.

GALLE (45) sah nach Applikation eines Glucocorticoids (Voren) bei Pferden keine Veränderung der Elektrolyte. Die tagesrhythmischen Schwankungen wurden durch das Voren nicht beeinflusst.

GIERSCHIK (47) stellt fest, daß Prednison und Prednisolon keine Nebenwirkung auf den Mineralhaushalt haben. Das gleiche weisen GOETSCH et al. (49) mit einem ungesättigten Steroid, mit einem halogenierten Steroid, einem ungesättigten halogenierten Steroid und einem ungesättigten methylierten Steroid nach.

O'CONNOR (98) zählt unter unerwünschten Wirkungen der Corticosteroide in der Pferdepraxis u. a. Natriumretention und vermehrte Kaliumausscheidung auf. Hierbei muß es sich um ältere Präparate handeln, bei denen noch mineralocorticoide Wirkungen vorhanden waren.

Erste Erfahrungen in der Therapie der chronischen Erkrankungen des Respirationstraktes der Pferde mit Triamcinolon-acetonid (VOLON A 40) beschreibt PICK (101). Als Vorteil des Triamcinolon hebt er hervor, daß bei seiner Verwendung keine NaCl-Wasserretention zu beobachten ist, sondern im Gegenteil eine leichte diuretische Wirkung. Die Ausscheidung von Kalium ist nach PICK nicht vermehrt.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material (Versuchspräparat)

Das Thema der Arbeit lautet, verschiedene Kriterien im Blutplasma mit einem Langzeit- bzw. Depotcorticosteroidpräparat zu untersuchen. Das einzig bekannte synthetische Derivat der natürlichen Glucocorticoide, welches die Bezeichnung "Depotpräparat" verdient, ist das Triamcinolon und das Triamcinolon-Acetonid. Durch zahlreiche Untersuchungen sind seine langdauernde biologische Halbwertszeit und Depotwirkung bewiesen worden (38, 56, 95, 99, 103, 138). Es wirkt bei einer einzigen Applikation länger als alle anderen bisher bekannten Corticoide. Das Triamcinolon wird von verschiedenen Firmen hergestellt und ist unter dem Namen VOLON und Delphicort im Handel. Im Rahmen dieser Arbeit interessiert nur das Präparat VOLON der Firma von HEYDEN, München. Es ist zu unterscheiden zwischen VOLON, welches dem Triamcinolon und VOLON A, welches dem Triamcinolon-Acetonid entspricht. Vom VOLON sind verschiedene Zubereitungen im Handel:

VOLON in Tablettenform, VOLON-Externa und die VOLON-Kristallsuspension zur intramuskulären, intraartikulären und intrafokalen Corticoidtherapie. Die VOLON A-Kristallsuspension wird mit drei verschiedenen Wirkstoffgehalten angeboten: VOLON A 10, 40 und 80.

Die Versuche, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden mit der VOLON A 40-Kristallsuspension durchgeführt. Sie wurde durch tiefe intraglutäale Injektion appliziert.

Über die Chemie und Pharmakologie des VOLON A 40 sei auf das Kapitel 2.4. über die synthetischen Derivate der Glucocorticoide verwiesen, in dem über das Triamcinolon und Triamcinolon-Acetonid ausführlich geschrieben wurde.

3.2. Versuchstiere

Die Versuchstiere zu dieser Arbeit waren Hunde verschiedener Rassen, unterschiedlichen Geschlechts, Alters und Gewichtes. Zu einem Teil konnte auf klinisch gesunde Hunde zurückgegriffen werden. Zum anderen Teil war ich bei der Durchführung der Versuche auf Hunde angewiesen, welche nicht als klinisch gesund gelten konnten. Diese Tiere zeigten Veränderungen an der Haut oder am Haarkleid. Es wurden nur solche Patienten herangezogen, deren Allgemeinbefinden ungestört war, und bei denen nach den Ergebnissen von Vorversuchen die Laboratoriumswerte im physiologischen Bereich lagen.

3.3. Untersuchungsmethoden

3.3.1. Blutentnahme

Zur Untersuchung auf alle nachstehenden Kriterien wird ca 1 ml Blut aus der links- oder rechtsseitigen V. cephalica antebrachii oder der links- oder rechtsseitigen V. saphena entnommen. Proximal der Stichstelle wird die Vene gestaut. Zur Blutentnahme werden sterile Einmalkanülen verwendet. Das Blut wird in Reaktionsgefäßen aufgefangen, in welche vorher geringe Mengen eines Heparinpräparats (Vetren) verbracht wurden. Nach Füllen und Schließen der Reaktionsgefäße werden diese geschwenkt, um das Heparin zu verteilen. Dieses Schwenken muß vorsichtig geschehen, um Hämolyse zu vermeiden. Das ungerinnbar gemachte venöse Blut gelangt zur Untersuchung. Aufgrund der wiederholten Blutentnahmen werden - wie oben beschrieben - die Entnahmestellen gewechselt. Es wird davon ausgegangen, daß die Werte im zirkulierenden venösen Blut unabhängig von der Blutentnahmestelle gleich sind.

3.3.2. Zählung der Leukozyten

Die Zählung der Leukozyten erfolgt mittels Leukopipette, Türks Lösung (E. Merck AG, Darmstadt) und der Zählkammer nach Türk. Die Leukopipette wird bis zur Marke 0,5 mit Frischblut und danach bis zur Marke 11 mit Türks Lösung gefüllt. Nach 2 - 3 Minuten langem Schütteln der Pipette werden die ersten fünf Tropfen aus der Pipette verworfen, dann wird die Zählkammer gefüllt. Es werden acht Großquadrate (Leukozytenquadrate) ausgezählt. Der Mittelwert der beiden Summen aus je vier Quadraten wird mit der Zahl 50 multipliziert. Daraus ergibt sich die Zahl der Leukozyten, die im mm^3 Blut vorhanden sind.

3.3.3. Zählung der eosinophilen Granulozyten

Die Zählung der eosinophilen Granulozyten erfolgt mittels Leukopipette, Eosinlösung (Eosinlösung 2 % 10,0, Aceton 10,0, Aqua dest. ad 100,0) und der Zählkammer nach Türk (115). Die Leukopipette wird bis zur Marke 1 mit Frischblut und danach bis zur Marke 11 mit Eosinlösung gefüllt. Nach 2 - 3 Minuten langem Schütteln der Pipette werden die ersten fünf Tropfen aus der Pipette verworfen, dann wird die Zählkammer gefüllt. Es werden 10 Großquadrate (Leukozytenquadrate) ausgezählt. Der Mittelwert der beiden Summen aus je fünf Quadraten wird mit der Zahl 20 multipliziert. Daraus ergibt sich die Zahl der eosinophilen Granulozyten, die im mm^3 Blut vorhanden sind. Die Zählung der Eosinophilen auf diese Weise ist genauer als ihre Bestimmung im Differentialblutbild. Aus diesem Grund werden sie in einem eigenen Untersuchungsgang ermittelt (77).

3.3.4. Differentialblutbild

Ein Tropfen Frischblut wird auf einem Objektträger ausgestrichen. Dieser Ausstrich wird nach dem Trocknen 5 Minuten mit May-Grünwald-Lösung (E. Merck AG, Darmstadt) gefärbt. Danach wirkt für eine Minute Aqua dest. ein, nachdem die May-Grünwald-Lösung mit Aqua dest. entfernt wurde. Nach einer Minute wird der Ausstrich mit frisch hergestellter Giemsa-Lösung (5 ml Giemsa pro 100 ml Aqua dest.) beschichtet. Nach 10 Minuten wird die Giemsa-Lösung mit Aqua dest. entfernt, wobei letzteres noch eine Minute auf dem Ausstrich verbleibt. Nach dieser Zeit wird der Ausstrich getrocknet. Die Leukozyten des Ausstriches werden mit dem Objektiv Oel 100/1.30 (Leitz/Wetzlar) differenziert. Es werden insgesamt 300 Zellen pro Ausstrich differenziert. Dividiert man die erhaltenen Werte durch drei, so erhält man die Leukozytenarten in Prozent.

3.3.5. Blutzuckerbestimmung

Der Blutzucker wird mit der GOD-Methode bestimmt. Die früheren Methoden zur Blutzuckerbestimmung basierten auf den reduzierenden Eigenschaften der Zucker gegenüber Metallionen in alkalischer Lösung (87). Die Methoden sind insofern ungenau, als sie nicht nur die d-(+) Glukose, sondern auch andere reduzierenden Stoffe mit erfassen. Diese sogenannte Restreduktion wird verursacht durch Glutathion, Gluconsäure, Glucuronsäure, Glycerinaldehyd, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Hexose-Phosphorsäureester, Homogentisinsäure, Formaldehyd, Salicylate, p-Aminosalicylsäure, Isonikotinsäurehydrazid, Adenylsäure, Ascorbinsäure, Aminosäuren; daneben sämtliche Hexosen, wie Fructose, Mannose, Galactose und Maltose und durch die Pentosen. Die Konzentration der "Nicht-Glukose" oder der sogenannten Restreduktion kann im Blut sehr unterschiedlich sein. Auf jeden Fall werden die Werte für Blut-

zucker viel höher als es dem Gehalt an Glukose entspricht (75, 88, 119).

Die GOD-Methode erfaßt nur die β -d (+) - Glukose als "wahre" Glukose. Aber auch die enzymatische Blutzuckerbestimmung kann durch gewisse Substanzen gestört werden, z. B. durch Ascorbinsäure, Glutathion und Harnsäure (88). Da der GOD-Test nicht so spezifisch ist wie der Hexokinase-UV-Test, wird im folgenden von Blutzucker und nicht von Blutglukose gesprochen (9). Die Hexokinase-Methode ist zwar mit geringem Arbeitsaufwand schnell durchführbar, für Routinemethoden aber zu teuer (119). Der GOD-Test gilt als weitgehend spezifisch. Der methodische Fehler wird mit 2 - 4 % angegeben. Die Bestimmung ist einfach durchführbar und wirtschaftlich (119, 130).

Durch Zentrifugation von Frischblut wird Blutplasma gewonnen. 50 μ l Plasma werden mit 500 μ l 0,33 n Perchlorsäure enteiweißt, um einer Glykolyse, bewirkt durch Heparin, entgegenzuwirken (119). Das enteiweißte Serum wird tiefgefroren. Zur Vermeidung von Fehlerquellen wird der Blutzucker am Ende einer Versuchsreihe von Versuch 1 bis zum letzten Versuch bestimmt.

Der Blutzucker im enteiweißten Serum wird mit der Biochemica Test Combination der Firma Boehringer Mannheim GmbH photometrisch ermittelt. Nach TETTENBORN (150) beruht diese Testkombination zur enzymatischen Blutzuckerbestimmung auf Arbeiten von KEILIN und HARTREE (1948), KESTON (1956), TELLER (1956) sowie HUGGETT und NIXON (1957). Es werden die Lösungen 1, 2, 3 und 4 benötigt. Letztere wird vor jeder Bestimmung hergestellt aus 100 Teilen Lösung 1 und 1 Teil Lösung 2. In Reaktionsgefäßen werden der Leerwert (50 μ l bidest. Wasser, 1000 μ l Lösung 4), der Standard (50 μ l Lösung 3, 1000 μ l Lösung 4) und die Proben (50 μ l enteiweißtes Serum, 1000 μ l Lösung 4) hergestellt. Nach dem Mischen werden die Reaktionsgefäße bei Raumtemperatur 55 Minuten aufbewahrt. Nach dieser Zeit wird die Extinktion der Probe (E_{Probe}) und Extink-

tion des Standards (E_{Standard}) gegen den Leerwert in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke, bei einer Temperatur von 20 - 25 °C und der Wellenlänge von Hg 436 nm gemessen. Die Werte für Blutzucker werden berechnet nach der Formel:

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 100 = \text{mg Zucker} / 100 \text{ ml Blutserum}$$

3.3.6. Gesamteiweißbestimmung

Gesamteiweiß wird mit der Biuret-Methode bestimmt. Durch Zentrifugation von Frischblut erhält man Blutplasma. Das Plasma wird tiefgefroren. Zur Vermeidung von Fehlerquellen wird das Gesamteiweiß am Ende einer Versuchsreihe von Versuch 1 bis zum letzten Versuch bestimmt. Das Gesamteiweiß im Blutplasma wird mit der Biochemica Test Combination der Firma Boehringer Mannheim GmbH photometrisch ermittelt. Man benötigt die Lösung 1 (eine Flasche Lösung 1 + 400 ml Aqua dest.), welche ein Jahr haltbar ist. In Reaktionsgefäßen werden der Leerwert (1000 µl Lösung 1, 20 µl Aqua dest.) und die Proben (1000 µl Lösung 1, 20 µl Blutplasma) hergestellt. Nach dem Mischen werden die Reaktionsgefäße bei Raumtemperatur 30 Minuten lang aufbewahrt. Nach dieser Zeit wird die Extinktion der Probe (E_{Probe}) gegen den Leerwert in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke, bei einer Temperatur von 20 - 25 °C und der Wellenlänge von Hg 546 nm gemessen. Die Werte für das Gesamteiweiß werden berechnet nach der Formel:

$$E_{\text{Probe}} \times 19 = \text{g Eiweiß} / 100 \text{ ml Blutplasma}$$

3.3.7. Bestimmung des Enzyms Creatinkinase

Das Enzym Creatinkinase wird nach Aktivierung bestimmt. Durch Zentrifugation von Frischblut gewinnt man Blutplasma. Danach wird die Creatinkinase mit der Biochemica Test Combination der Firma Boehringer Mannheim GmbH photometrisch ermittelt. Es werden die Lösung 4 (hergestellt aus den Lösungen 1, 2 und 3), die Lösungen 5 und 6 benötigt. In je ein Reaktionsgefäß wird Lösung 4 (500 μ l), Lösung 5 (5 μ l), Lösung 6 (20 μ l) und Serum (20 μ l) pipettiert. Nach dem Mischen werden die Reaktionsgefäße bei 25 °C 5 Minuten aufbewahrt. Nach dieser Zeit wird die Anfangsextinktion der Proben in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke, bei einer Temperatur von 25 °C und der Wellenlänge von 365 nm gemessen. Die Messung der Extinktion wird nach 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten wiederholt. Die Werte für die Aktivität der Creatinkinase werden berechnet nach der Formel:

$$3242 \times \Delta E_{365\text{nm}} / \text{min.} = \text{mU} / \text{ml Serum}$$

3.3.8. Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium

Die Elektrolyte werden flammenphotometrisch bestimmt. Durch Zentrifugation von Frischblut wird Blutplasma gewonnen. Das Blut muß innerhalb einer Stunde zentrifugiert sein, da sonst Veränderungen im K/Ca-Quotienten auftreten. Der Kaliumgehalt steigt an, wenn das Serum längere Zeit über den Erythrozyten steht, da zwischen Erythrozyten und Serum ein Kationenaustausch stattfindet. Der Kaliumgehalt der Erythrozyten übersteigt den des Serums um das Vierfache, dagegen sind sie calciumarm oder -frei. Auch Hämolyse ist zu vermeiden, da sonst der Kaliumaustausch gesteigert wird und die Werte zu hoch ausfallen (121).

Das gewonnene Plasma wird tiefgefroren. Zur Vermeidung von Fehlerquellen werden die Elektrolyte am Ende einer Versuchsreihe von Versuch 1 bis zum letzten Versuch bestimmt.

Die Elektrolyte im Blutplasma werden mit dem Flammenphotometer Eppendorf (Netheler + Hinz GmbH, Hamburg) ermittelt. Je Probe werden 5 ml Null-Lösung und 100 μ l Blutplasma benötigt. Nach Eichung des Flammenphotometers mittels Null-Lösung und Standard 1 : 51 werden zuerst die Werte für Natrium und in einem zweiten Durchgang die für Kalium ermittelt. Die abgelesenen Natriumwerte werden an Hand einer Umrechnungstabelle geändert, da das Flammenphotometer mit Acetylen anstelle von Propangas beschickt wird.

3.4. Versuchsaufbau

Nach Auswahl der Hunde für die Durchführung der Versuche (3.2.) wird bei den ersten drei Hunden zweimal, und zwar um 8.00 und 20.00 Uhr, bei allen weiteren viermal (8.00, 12.00, 16.00, 20.00 Uhr) Blut entnommen zur Untersuchung auf alle bei der Themenstellung genannten Kriterien. Diese Vorversuche haben das Ziel, die Normalwerte, die physiologischerweise individuell in gewissen Grenzen schwanken, für jedes einzelne Tier zu bestimmen. Zum zweiten sollen durch die mehrfache Untersuchung eventuelle tagesrhythmische Schwankungen der zu untersuchenden Kriterien festgestellt werden. Diese Vorversuche sind in den Tabellen (Spalte 5) mit den Nummern 1 - 4 bezeichnet. Die Vorversuche 1 beruhen auf der Blutentnahme um 8.00 Uhr, die Versuche 2 auf der Entnahme um 12.00 Uhr, die Versuche 3 auf der um 16.00 Uhr und die Versuche 4 auf der um 20.00 Uhr.

Für die statistischen Berechnungen werden die Untersuchungsergebnisse eines jeden Zeitpunkts benötigt. Bei den Hunden I bis III sind nur zwei (8.00 und 20.00 Uhr) Voruntersuchungen durchgeführt worden. Um die Versuchsergebnisse dieser ersten drei Tiere dennoch mit denen der Hunde IV bis X vergleichen

zu können, werden für die Zwölfuhrwerte (Versuch 2) die Achtuhrwerte (Versuch 1) herangezogen und für die Sechzehnuhrwerte (Versuch 3) die Zwanziguhrwerte (Versuch 4).

Um 8.00 Uhr des darauffolgenden Tages wird den Versuchstieren eine je nach Gewicht verschiedene Dosis VOLON A 40 tief intramuskulär verabfolgt. Gewicht und Dosierung sind aus den Tabellen ersichtlich. Die Blutentnahmen erfolgen 4, 8, 12, 24, 36, 48 usw. Stunden post injektionem. Die Blutproben nach der Injektion werden in den Tabellen (Spalte 3) fortlaufend mit 5, 6, 7, 8 usw. bezeichnet. Die zeitlichen Abstände zwischen den Blutentnahmen und der Injektion des VOLON A 40 oder zwischen den einzelnen Blutentnahmen selbst sind bei allen Tieren gleich. So können alle Ergebnisse gleicher Versuchsnummer miteinander verglichen werden, was für die Statistik wichtig ist.

Alle Zeitpunkte der Blutentnahmen sind aus den Tabellen zu ersehen. Die Versuche sind beendet worden, wenn alle Werte mehrere Tage wieder die physiologische Norm erreicht haben. Wie aus den Tabellen ersichtlich ist und später noch beschrieben wird, wirkt das VOLON A 40 auf die im einzelnen untersuchten Kriterien unterschiedlich lange. Die Untersuchungen dauerten pro Tier zwischen zwei und vier Wochen. Nach dieser Zeit war keine Wirkung des VOLON A 40, falls überhaupt eine nachgewiesen worden war, mehr vorhanden.

3.5. Ergebnisse der Vorversuche

Wie schon unter 3.4. beschrieben, dienen die Vorversuche zwei Zielen: Es sollen die individuellen Normalwerte eines jeden Tieres und eventuelle tagesrhythmische Schwankungen festgestellt werden. Die Werte fast jedes Merkmals, das man untersucht, schwanken beim gesunden Individuum in gewissen Grenzen; diese Grenzen sind die "Norm". Merkmalswerte, die von klinisch

gesund erscheinenden Hunden stammen, dürfen nicht einfach als normal angesehen werden. Nach NIEPAGE (97) müssen die Normalwerte aus einer Gauß'schen Verteilungskurve entnommen werden. Es bleibt aber nicht aus, daß es über die physiologischen Werte bei Mensch und Tier bei verschiedenen Autoren unterschiedliche Angaben gibt.

Wenn im Folgenden die Ergebnisse der Vor- und Hauptversuche besprochen werden, so sei schon an dieser Stelle auf die graphischen Darstellungen hingewiesen. Sie dienen der Veranschaulichung der gefundenen Zahlenwerte. Die Punkte der Kurven sind die Mittelwerte der jeweils gemessenen Untersuchungsergebnisse.

Zur statistischen Sicherung der Aussagen wird der FRIEDMAN-Test herangezogen. Dieser Test ist eine zweifache Varianzanalyse mit Rangzahlen (108). Er gilt für den Fall mehrerer verbundener Stichproben. Der entsprechende multiple Vergleich der Rangzahlen stammt von WILCOXON und WILCOX (1964). Unterschiede zwischen den Rangzahlen werden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 0,05 und 0,01 gesichert. Kann dies nicht geschehen, so sind eventuell vorhandene Unterschiede als zufällig anzusehen.

3.5.1. Die Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl pro mm³ Blut liegt nach SCHEUNERT/TRAUTMANN (115) zwischen 8000 und 18000, als Mittelwert wird 12000 angegeben. SCHAEWEN (109) gibt sie mit 5900 bis 11500 an, SCHERMER (114) mit 7000 bis 11400, im Durchschnitt 10000.

Wie aus den Tabellen und der graphischen Darstellung der Leukozytenwerte zu ersehen ist, liegen die Werte für die Leukozyten bei allen Versuchstieren während der Vorversuche 1 - 4 innerhalb der physiologischen Norm, die SCHEUNERT/TRAUTMANN (115) angibt. Die Werte sind naturgemäß individuellen Schwankungen unterworfen.

Die Kurve der Mittelwerte läßt nach einem anfänglich geringem Abfall der Leukozyten einen Anstieg erkennen. Statistisch aber läßt sich ein Unterschied zwischen den Leukozytenwerten der Vorversuche nicht sichern.

3.5.2. Eosinophile Granulozyten

Die Zahl der eosinophilen Granulozyten ist großen Schwankungen unterworfen. MAGALLAES und FERREIRA NETO (39) untersuchten die Zahl der Eosinophilen bei zahlreichen Hunden mehrere Tage lang und dann innerhalb eines Tages. Sie kommen zu dem Schluß, daß die Zahl der Eosinophilen bei ein und demselben Hund an verschiedenen Tageszeiten und innerhalb von verschiedenen Tagen variiert. SCHAEWEN (109) gibt die Zahl der Eosinophilen mit 100 - 800 pro mm^3 an, SCHEUNERT/TRAUTMANN (115) mit 3 - 10 % der Leukozyten bei einem Mittelwert von 12000. SCHERMER (114) hält 0 - 14 % Eosinophile für physiologisch; von anderen Autoren zitiert er folgende Werte in Prozent: BECKER 0,6 - 1,6, KLIENEBCERGER 3 - 15, KOHANAWA 0,8 - 7,3, KÜHL 10,0, LOH 2,6, MAYERSON 2, MUSSER und KRUMBHAR 0,10, TAKAGI 5,2 - 17,5, UNGLERT 2,8 und WIRTH 2 - 4. Auch aus diesen Zahlen geht hervor, in welchen Grenzen die eosinophilen Granulozyten schwanken. Dies kommt auch bei den eigenen Untersuchungen zum Ausdruck. Sie ist aber bei ein und dem gleichen Hund verhältnismäßig konstant. Die ermittelten Zahlen der Eosinophilen liegen im physiologischen Bereich. Die Kurve der Mittelwerte zeigt einen Abfall der Eosinophilen im Laufe eines Tages. Statistisch läßt sich aber bei den Eosinophilenwerten der Vorversuche kein Unterschied sichern.

5.5.3. Differentialblutbild

SCHEUNERT/TRAUTMANN (115) geben die prozentuale Verteilung der Leukozyten beim Hund wie folgt an:

Lymphozyten	20 - 25
Neutrophile Gr.	55 - 75
Eosinophile Gr.	3 - 10
Basophile Gr.	1
Monozyten	2 - 6

Bei SCHERMER (109) findet sich folgende Aufstellung über die prozentuale Verteilung der Leukozyten:

	Lymphoz.	Neutroph.	Eosinoph.	Basoph.	Monozyten
Becker	31,4	61,4	0,6- 1,6	0,1	6,5
Klieneberger	21,0-43	49 -68	3 -13	0,0-0,3	1 - 6
Kohanawa	6,6-22,7	63,4-84,8	0,8- 7,8	-	3,3- 7,2
Kuhl	25	56	10	1	8
Loh	27,7	65,5	2,6	0,0-0,4	7
Mayerson	20,0	74	2	vereinz.	-
Musser und Krumbhaar	10 -51	40 -81	0,1	-	1 -17,5
Takagi	10,8-34,5	47,7-71	5,2-17,5	-	10,8-34
Unglert	22,9	65,7	2,8	0,5	8,3
Wirth	12 -27	60 -80	2 - 4	0,3	3 - 5
Schermer	9 -50	42 -77	0 -14	0 -1	1 - 6

Verglichen mit diesen Aussagen liegen die ermittelten Werte für das Differentialblutbild der Vorversuche im physiologischen Bereich.

Die Kurven der Mittelwerte zeigen nach anfänglichem Abfall einen Anstieg der Lymphozyten gegen Abend und einen stetigen Abfall der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten. Diese Veränderungen sind statistisch nicht zu sichern.

3.5.4. Blutzucker

Die Höhe des Blutzuckergehaltes hängt beim Hund stark von der Fütterung ab. Als Nüchternwert geben SCHEUNERT/TRAUTMANN (115) beim Hund 60 - 90 mg/100 ml Blut an. Nach Futteraufnahme sind beim Hund Werte bis 400 mg/100 ml Blut gefunden worden. SCHERMER (114) gibt den von KLIENEGER gemessenen Blutzuckergehalt mit 85 - 88 mg/100 ml Blut an.

Die in den Vorversuchen 1 - 4 gefundenen Blutzuckerwerte liegen zum Teil erheblich über den oben genannten Werten. Dazu ist zu sagen, daß es sich bei den eigenen Untersuchungen um Nüchternwerte nur bei Versuch 1 (8.00 Uhr) handelt. Nach der Blutentnahme wurden die Tiere gefüttert. Die Schnelligkeit der Futteraufnahme ist individuell sehr verschieden. Manche Tiere zögern sie über Stunden hin, so daß es sich bei mehrmaliger Blutzuckerbestimmung pro Tag nicht ausschließlich um Nüchternwerte handeln kann. Entscheidend ist aber nur, ob sich signifikante Veränderungen zwischen Vor- und Hauptversuchen zeigen.

Die Kurve der Mittelwerte weist einen leichten Blutzuckeranstieg gegen Abend auf. Statistisch ist ein Unterschied innerhalb der ersten vier Werte nicht zu sichern.

3.5.5. Gesamteiweiß

Die Werte für Gesamteiweiß werden in der Literatur unterschiedlich angegeben. Bei SCHERMER (114) finden wir die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren:

(Gesamteiweiß in g/100 ml)

SCHULZ und KRÜGER 7,07, KLIENEGER 5,8 - 8,34, WIRTH 6,8 - 8,9, BOGUTH und RIECK 6,3 $\pm$ 0,4, DERIVAUX 6,58 - 8,55.

Bei SCHEUNERT/TRAUTMANN (115) findet man für den Hund $6,3 \pm 0,4$ g Eiweiß/100 ml Serum. Die Werte für Gesamteiweiß der Vorversuche liegen im physiologischen Bereich.

Die Höhe des Gesamteiweißes unterliegt physiologischerweise nicht solch großen Schwankungen wie die Zahl der Eosinophilen oder die Höhe des Blutzuckergehaltes. Falls Veränderungen im Gesamteiweißgehalt auftreten, so sind diese in größeren Zeitabständen zu erwarten. Aus diesem Grund wurde pro Tag nur eine Untersuchung auf Gesamteiweißgehalt durchgeführt.

3.5.6. Creatinkinase

Die Werte für die Aktivität der Creatinkinase werden zwischen 0 und 50 mU/ml als physiologisch angesehen. In diesem Bereich liegen alle selbst ermittelten Werte. Je nachdem ob es sich bei dem Versuchstier um ruhige oder aufgeregte Tiere handelt, die sich wenig oder viel Bewegung verschaffen, schwankt die Aktivität der Creatinkinase zum Teil erheblich. Unterschiede in der Aktivität der Creatinkinase während der Vorversuche konnten statistisch nicht gesichert werden.

3.5.7. Die Elektrolyte Natrium und Kalium

SCHEUNERT/TRAUTMANN (115) geben die Serum-Natrium-Konzentration mit 330 mg/100 ml, die Serum-Kalium-Konzentration mit 17 - 26 mg/100 ml an, SCHÜTZ (121) mit 347 bzw. 19,1. In der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I der Justus Liebig-Universität Gießen gelten die Serum-Na-

trium-Konzentrationen von 290 - 360 mg/100 ml, die Serum-Kalium-Konzentrationen von 14 - 20 mg/100 ml als physiologisch. Innerhalb dieser Norm liegen alle selbst ermittelten Werte.

Veränderungen des Natrium- und des Kaliumhaushaltes zeigen sich - ähnlich wie beim Gesamteiweiß - nicht in kurzen Zeitabständen. Deshalb wurde nur eine Natrium- und eine Kaliumbestimmung pro Tag durchgeführt.

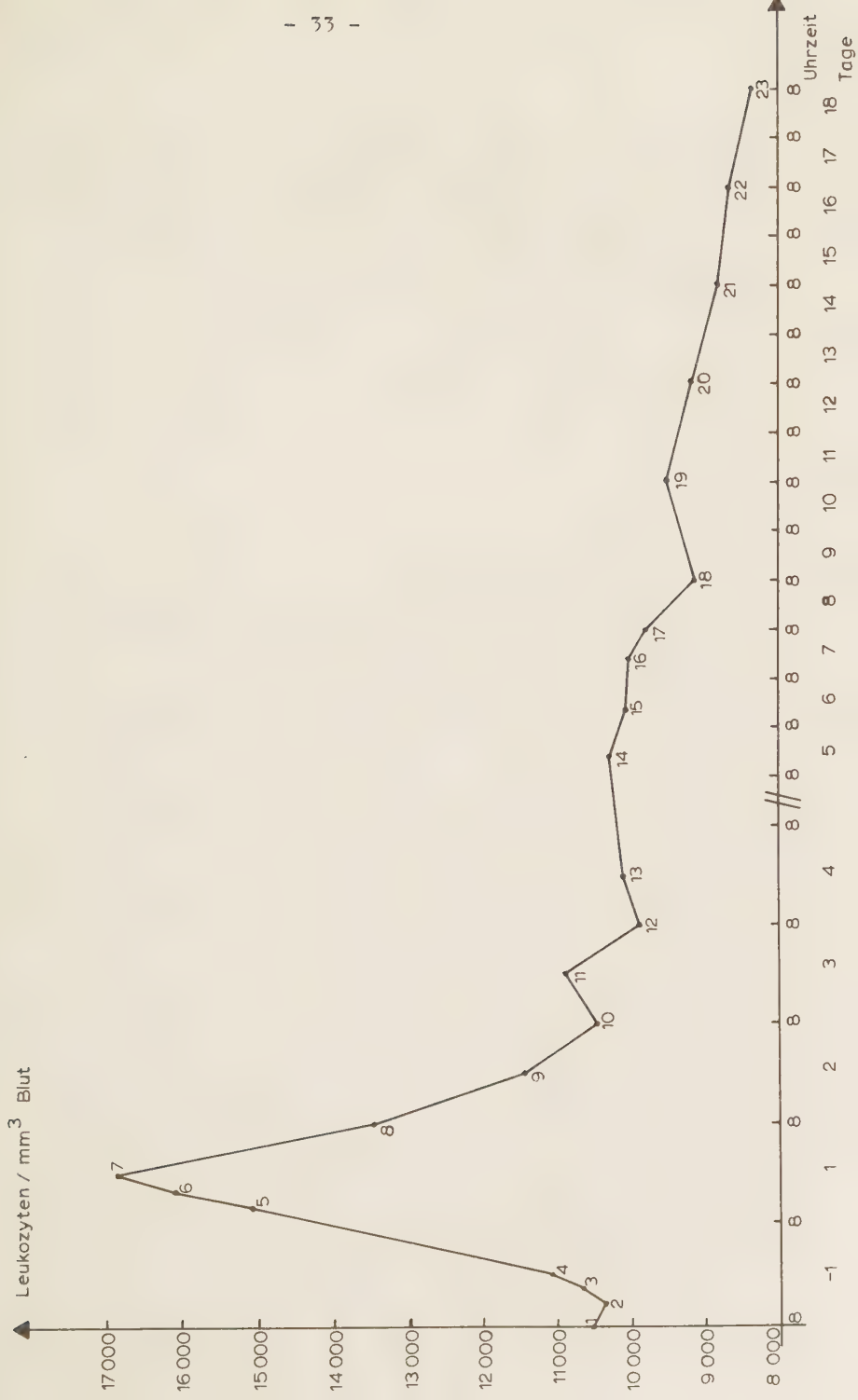
3.6. Ergebnisse der Hauptversuche

Der Einfluß von VOLON A 40 auf

3.6.1. Leukozytenzahl

Wie aus der graphischen Darstellung der Mittelwerte der Leukozytenzahlen zu ersehen ist, steigen diese schon kurze Zeit nach der Injektion des VOLON A 40 an. Vier Stunden nach der Injektion ist eine signifikante Erhöhung feststellbar, die sich nach acht und zwölf Stunden p.i. noch ausgeprägter gestaltet. Die Erhöhungen der Leukozytenwerte der Versuche 5, 6 und 7 lassen sich statistisch mit 99 %iger Sicherheit belegen. Die Erhöhung der Leukozytenzahl bleibt nicht lange bestehen. 24 Stunden p.i. ist die Zahl gesunken, 36 Stunden p.i. signifikant. Die Werte des Versuchs 9 und die aller weiteren Versuche lassen keine statistischen Unterschiede zu den Werten 1 - 4 der Vorversuche erkennen. Bis Versuch 20 verläuft die Kurve verhältnismäßig konstant. Es sind keine Unterschiede zu den Versuchen 1 - 4 erkennbar. Die Werte, die den Versuchen 21, 22, und 23 zugrunde liegen, sind dagegen deutlich tiefer als die der Vorversuche. Dieser Unterschied ist statistisch abzusichern.

Die einmalige Injektion von VOLON A 40 ruft bei Hunden eine signifikante Erhöhung der Leukozytenzahl hervor. Diese Erhöhung hat ihr Maximum im Schnitt 12 Stunden p.i. Die Dauer



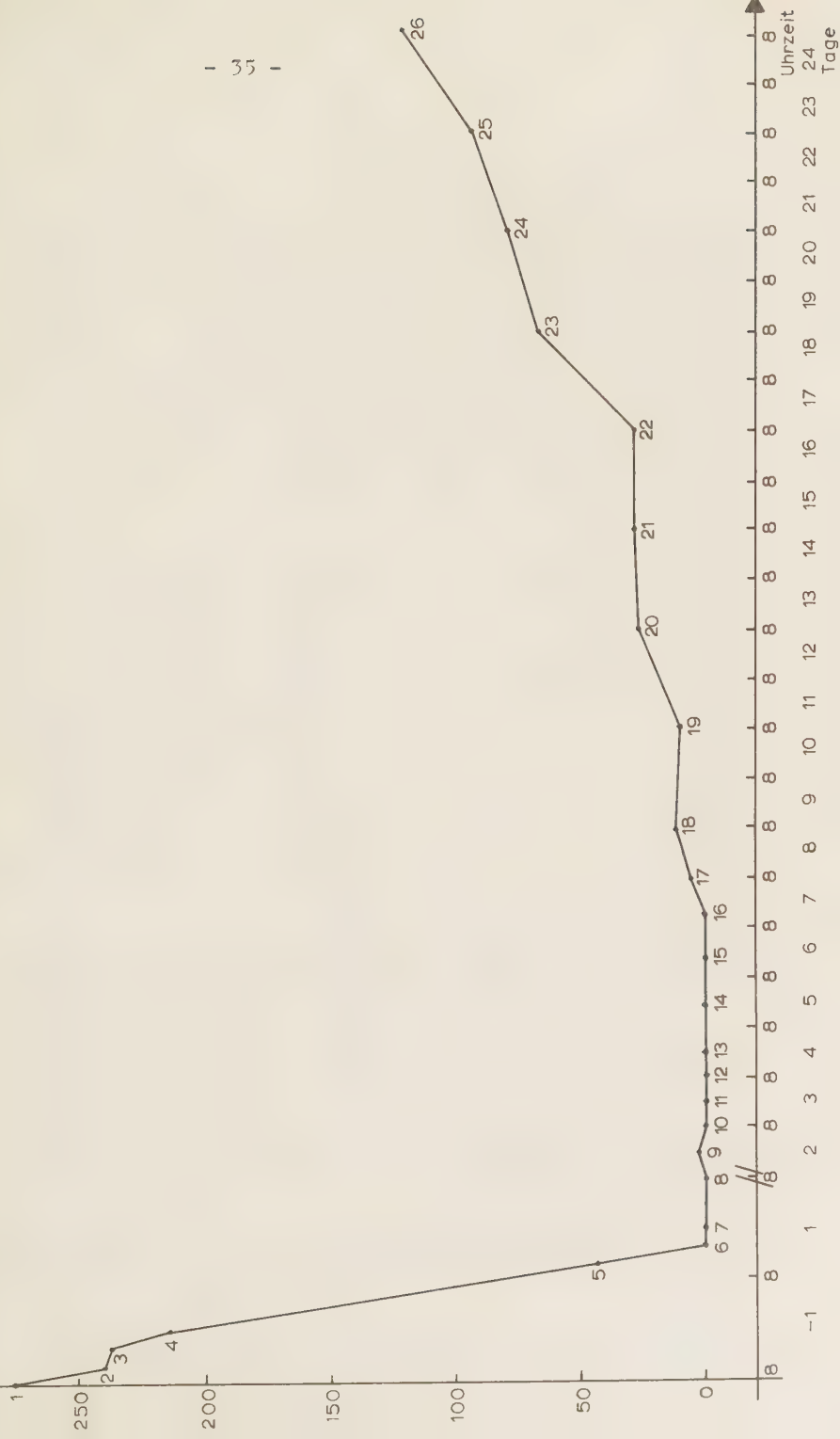
der Erhöhung ist kurz: 24 Stunden p. i. ist die Zahl der Leukozyten zu den Normalwerten zurückgekehrt. Die Zahl der Leukozyten wurde 18 Tage lang bestimmt. Nach raschem Anstieg und Abfall bleibt sie vom zweiten bis zum fünfzehnten Tag ohne signifikante Unterschiede. Danach sinkt die Zahl unter das Niveau der Vorversuche.

3.6.2. eosinophile Granulozyten

Aus der graphischen Darstellung der Mittelwerte der Zahl der eosinophilen Granulozyten geht ein deutlicher Eosinophilensturz hervor. Schon vier Stunden p.i. ist ihre Zahl signifikant gesunken. Acht Stunden p.i. sind keine eosinophilen Granulozyten mehr nachweisbar. Der Eosinophilensturz läßt sich mit einer statistischen Sicherheit von 99 % belegen. Bis zum siebten Tag p.i. bleibt die Kurve fast immer bei 0. Die geringe Erhöhung am zweiten Tag ist zufällig. Am achten Tag p.i. beginnen die Eosinophilen leicht zu steigen. Es ist auffallend, daß die Zahl der Eosinophilen viel langsamer steigt als abfällt. Am 24. Tag p.i. sind die Ausgangswerte noch nicht völlig erreicht, wenngleich ab Versuch 25 keine statistischen Unterschiede zu den Werten der Vorversuche mehr verzeichnet werden können.

Die einmalige Injektion von VOLON A 40 ruft schon vier Stunden p.i. einen signifikanten Eosinophilensturz hervor. Acht Stunden p.i. werden keine Eosinophilen mehr gefunden. Die völlige Depression der eosinophilen Granulozyten hält bis zum siebten Tag p.i. an. Dann beginnen sie sehr langsam zu steigen. Nach 24 Tagen waren sie noch nicht völlig zu den Normalwerten zurückgekehrt, wenngleich statistische Unterschiede zwischen den Werten der Versuche 1 - 4 und denen der Versuche 25 - 26 nicht zu sichern sind.

▲ Eosinophilie Granulozyten/mm³ Blut



3.6.3. Differentialblutbild

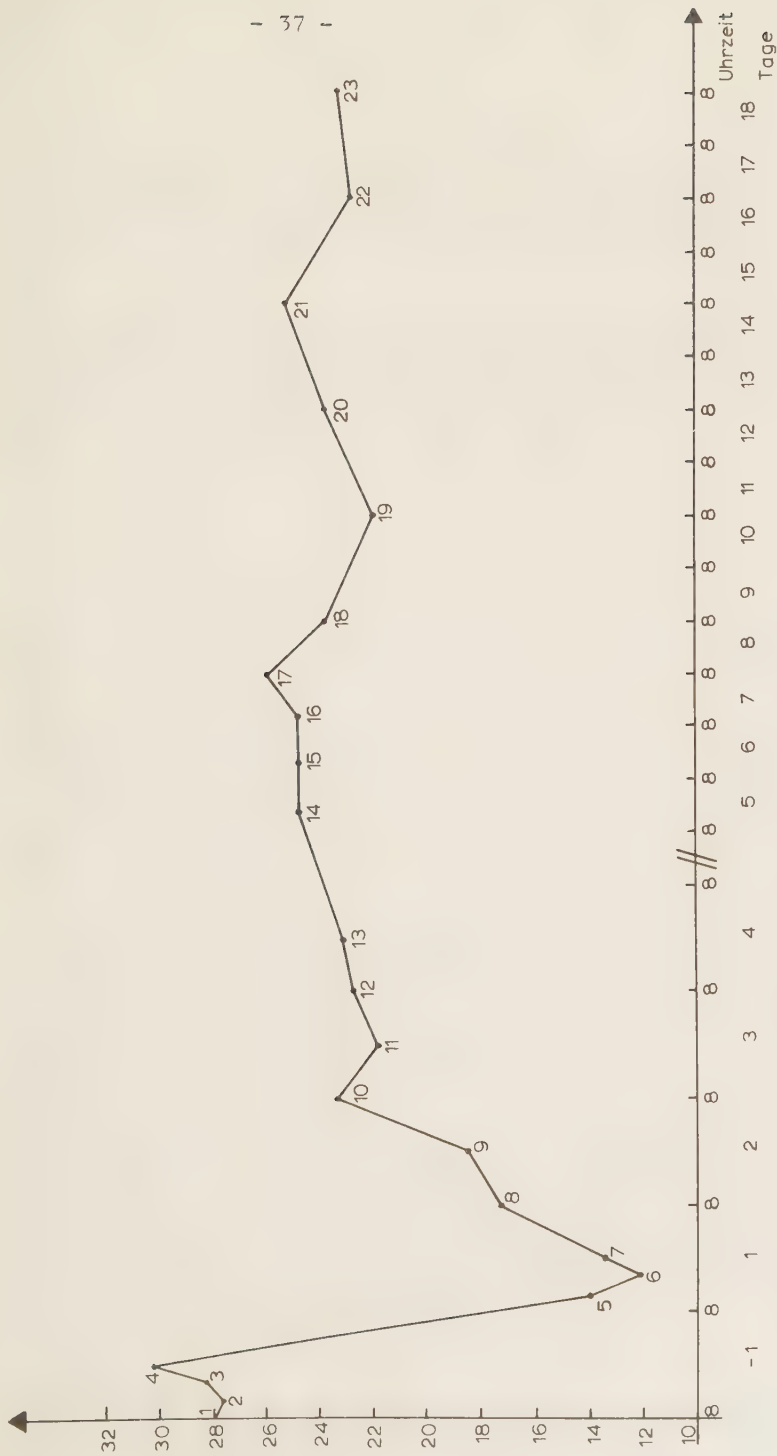
Die Veränderungen, die das VOLON A 40 auf Lymphozyten und segmentkernige neutrophile Granulozyten im Blut hervorruft, sind signifikant. Mit 99 %iger Sicherheit liegen die Werte für Lymphozyten schon vier Stunden p. i. signifikant tiefer als die Ausgangswerte. Acht Stunden p. i. ist der tiefste Punkt des Lymphozytenabfalls erreicht. Danach beginnen diese wieder zu steigen bis zum Versuch 10. Ab diesem Zeitpunkt sind keine Unterschiede zu den Werten der Vorversuche mehr zu sichern. Die Lymphozyten haben zwei Tage p.i. ihre physiologische Norm wieder erreicht.

Ein gegenteiliges Verhalten zeigen die segmentkernigen neutrophilen Granulozyten. Vier Stunden p.i. ist eine signifikante Erhöhung festzustellen, deren Höhepunkt acht Stunden p.i. erreicht ist. Der Abfall der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten von dieser Höhe vollzieht sich langsamer als dies mit dem Anstieg der Lymphozyten geschieht. Mit 95 %iger und zum Teil 99 %iger Sicherheit kann gesagt werden, daß die segmentkernigen neutrophilen Granulozyten erst ab Versuch 17 keine Unterschiede zu den Werten der Vorversuche mehr aufweisen. Auch ist der erneute Anstieg dieser Granulozyten zum Versuch 19 nicht zufällig, sondern er kann statistisch gesichert werden.

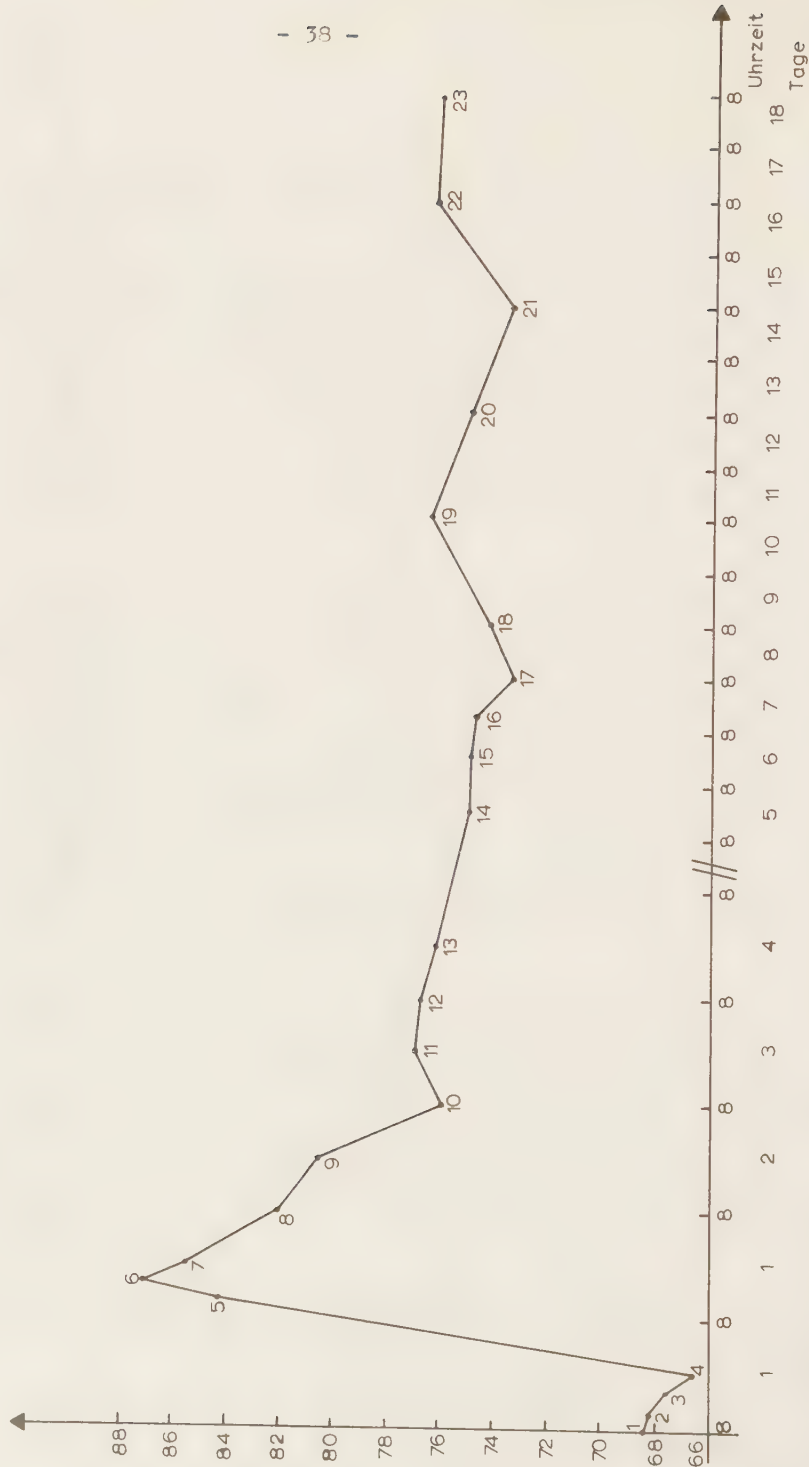
Die einmalige Injektion von VOLON A 40 ruft einen signifikanten Sturz der Lymphozyten und einen signifikanten Anstieg der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten hervor. Die Lymphozyten steigen nach kurzer Zeit wieder zur physiologischen Norm, wenn sie auch die Ausgangswerte nicht völlig erreichen. Die segmentkernigen neutrophilen Granulozyten benötigen eine längere Zeit, wieder die physiologische Norm zu erlangen. Danach bleibt ihre Zahl höher als es den Ausgangswerten entspricht.

Innerhalb der stabkernigen neutrophilen Granulozyten konnten keine Unterschiede gesichert werden. Die Veränderungen

Lymphozyten in %



Segmentkernige neutrophile Granulozyten in %



in der Zahl dieser Zellen sind zufällig. Die Veränderungen in der Zahl der eosinophilen Granulozyten sind auch im Differentialblutbild signifikant. Es sei aber auf das Kapitel 3.6.2. verwiesen, um eine Wiederholung zu vermeiden.

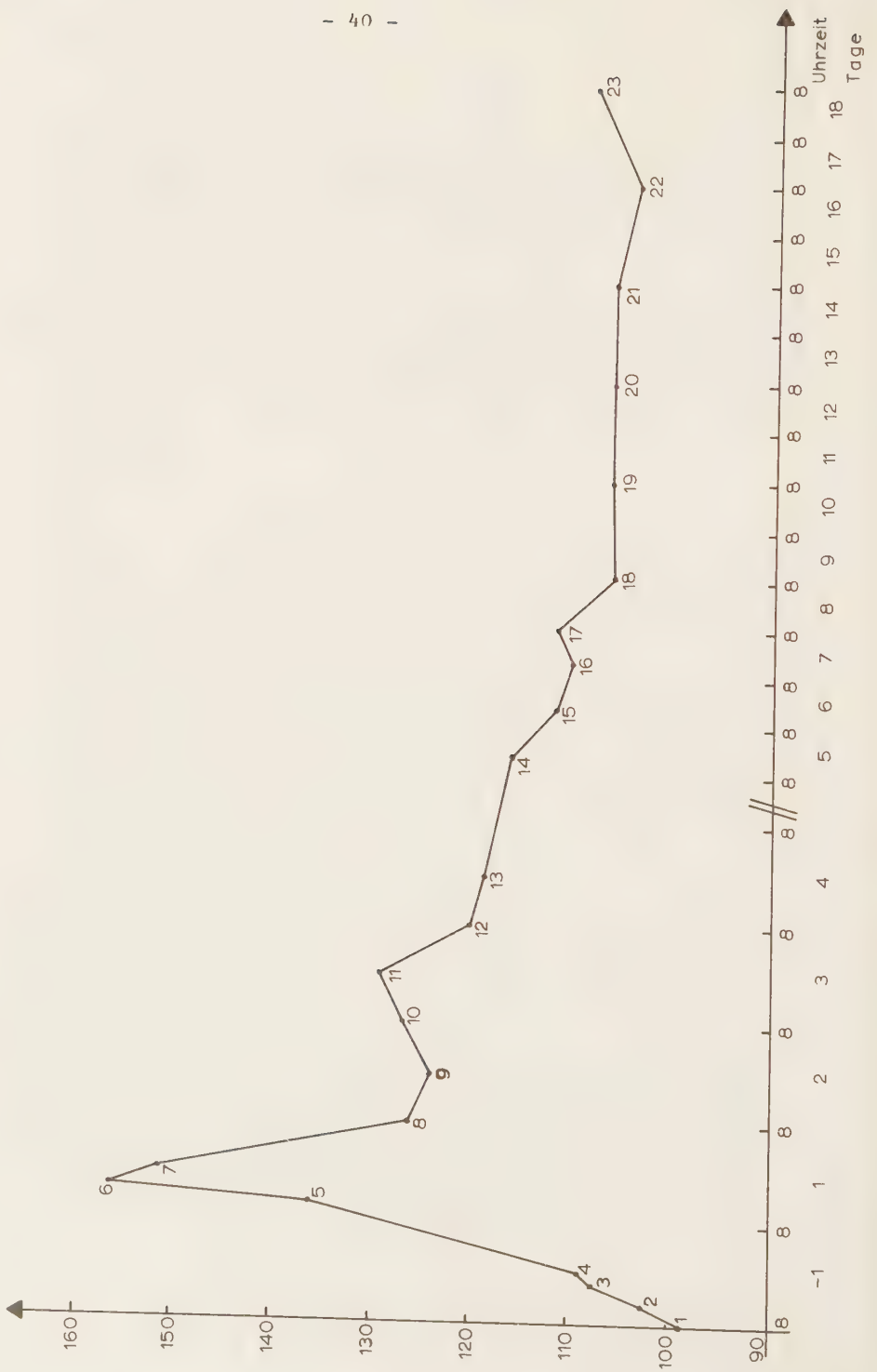
Die basophilen Granulozyten und die Monozyten zeigen keine signifikanten Veränderungen nach VOLON A 40-Injektion. Die Veränderungen innerhalb dieser Zellen sind zufällig und können statistisch nicht gesichert werden.

3.6.4. Blutzucker

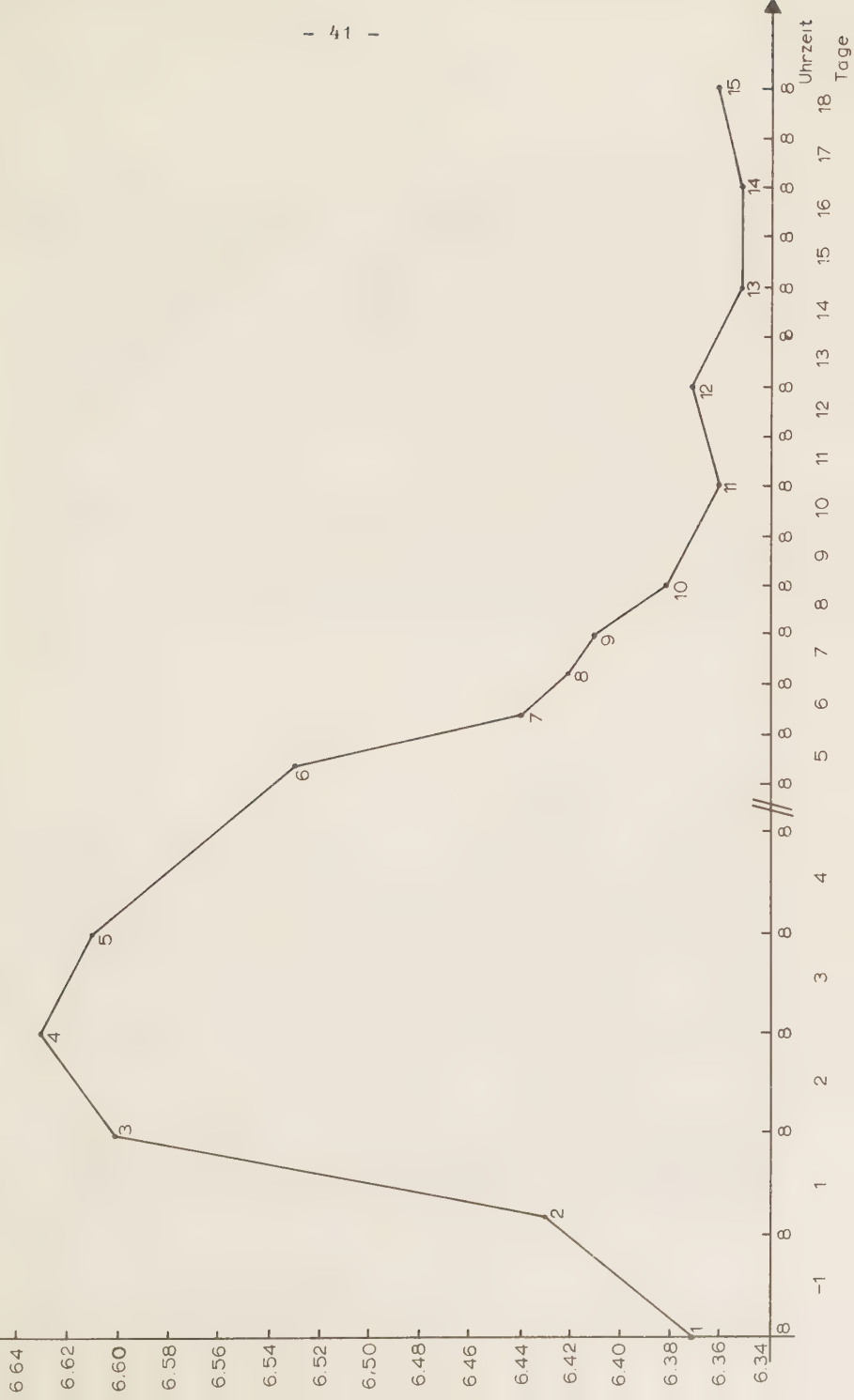
Die graphische Darstellung der Mittelwerte des Blutzuckers zeigt eine signifikante Erhöhung des Blutzuckers nach Injektion von VOLON A 40. Schon vier Stunden p.i. ist eine Erhöhung zu sichern, und zwar in bezug auf die Werte der Vorversuche 1, 2 und 3. Acht und zwölf Stunden p.i. hat der Blutzucker eine Höhe erreicht, die ebenfalls statistisch zu sichern ist. Der Blutzuckergehalt ist 24 Stunden p.i. wieder stark gesunken, liegt aber immer noch signifikant höher als die Werte der Vorversuche 1 und 2. Ebenso verhält es sich mit den Werten der Versuche 9, 10 und 11, wobei sich die Erhöhung des Blutzuckers im Versuch 11 signifikant von allen Werten der Vorversuche unterscheidet. Ab Versuch 12 (4. Tag p.i.) liegt der Blutzucker im Bereich der Werte der Vorversuche.

Der Blutzucker steigt also kurz nach der Injektion von VOLON A 40 stark an, fällt aber rasch wieder zurück. Bemerkenswert ist ein weiterer Anstieg am dritten Tag, wenngleich dieser nicht die Höhe des ersten erreicht. Alle weiteren gemessenen Werte zeigen keine signifikanten Unterschiede zu denen der Vorversuche.

Blutzucker in mg / 100 ml Blut



Gesamteiweiss in g / 100 ml Blut



3.6.5. Gesamteiweiß

Die graphische Darstellung der Mittelwerte zeigt ein deutliches Bild. Vier Stunden nach der Injektion von VOLON A 40 liegt der Gesamteiweißgehalt höher, wenngleich auch noch nicht mit statistischer Sicherheit. 24 Stunden p.i. ist ein Anstieg zu sichern, 48 Stunden p.i. mit 99 %iger Sicherheit. Danach gehen die Werte für Gesamteiweiß langsam wieder zu ihrer Norm zurück. Vom vierten bis fünften Tag an lassen sich statistisch keine Unterschiede mehr zu den Werten vor der Injektion sichern.

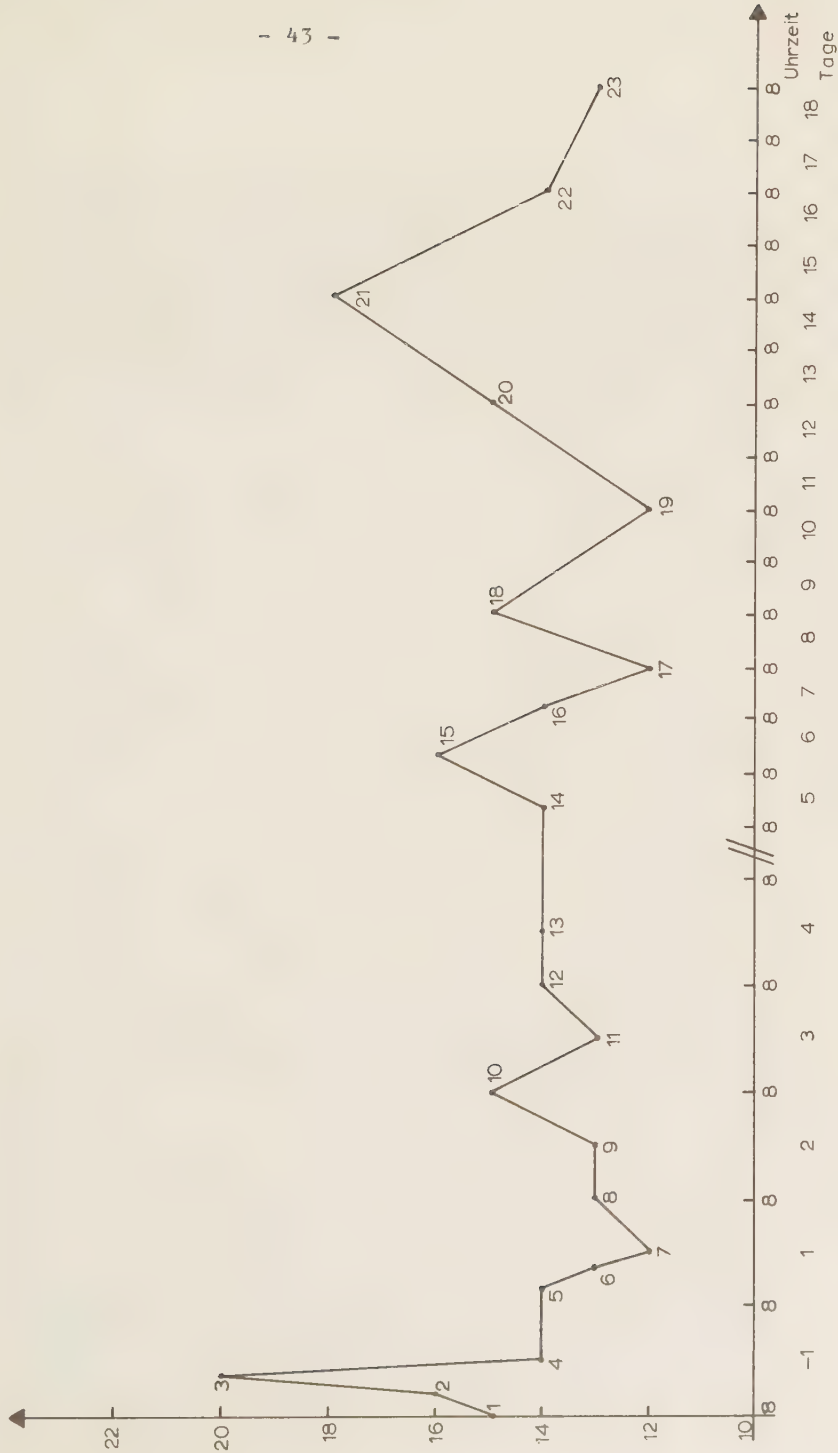
Nach Applikation von VOLON A 40 ist ein signifikanter Anstieg des Gesamteiweißes zu sichern. Da sich das Gesamteiweiß im Blutplasma kaum oder nur langsam verändert, so geht auch die Erhöhung und der Abfall nach VOLON A 40-Injektion innerhalb von Tagen und nicht von Stunden vonstatten.

3.6.6. Creatinkinase

Unterschiede zwischen den Aktivitäten der Creatinkinase lassen sich kaum statistisch sichern. Die meisten Werte sind zufällig und keinen Gesetzmäßigkeiten unterworfen. Mit 95 %iger Sicherheit gibt es Unterschiede zwischen den Werten der Versuche 1 und 9, 2 und 7, 2 und 9, zwischen 3 und 7, 3 und 9, 3 und 11 und zwischen 17 und 21. Mit 99 %iger Sicherheit können Unterschiede zwischen den Werten der Versuche 7 und 21, 9 und 21 und 11 und 21 gesehen werden.

Die Injektion von VOLON A 40 ruft auf die Aktivität der Creatinkinase keine Veränderungen hervor, die zu einem charakteristischen Kurvenverlauf und einer umfassenden statistischen Aussage führen könnten.

Creatinkinase in mU / ml Serum



3.6.7. Elektrolyte Natrium und Kalium

Ähnlich wie bei Kapitel 3.6.6. sind Unterschiede zwischen den Werten von Natrium und Kalium zufällig und entbehren einer Gesetzmäßigkeit. Statistisch ist keine Veränderung zu sichern. Eine Injektion von VOLON A 40 ruft keine signifikante Veränderung im Natrium- und Kaliumhaushalt hervor.

4. Diskussion

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin, die Wirkung eines langwirkenden Corticosteroidpräparats, VOLON A 40, auf mehrere Kriterien hin zu untersuchen.

Folgende Veränderungen im Blut von Hunden wurden nach VOLON A 40-Injektion gefunden: Die Gesamtleukozytenzahl stieg an, es erfolgte eine Eosinopenie, eine Lymphopenie, eine Granulozytose, der Blutzuckergehalt stieg, und das Gesamteiweiß erhöhte sich. Eine Wirkung auf andere als die genannten Leukozyten, auf die Aktivität des Enzyms Creatinkinase und auf die Elektrolyte Natrium und Kalium wurde nicht festgestellt.

Die Dauer der Veränderungen der einzelnen Kriterien ist verschieden. Es ist bekannt, daß die klinische Wirkung des VOLON A 40 sehr lang ist (Hufrehe beim Pferd, Juckreizstillung beim Hund). Dagegen ist die Wirkungsdauer auf die zu untersuchenden Kriterien wesentlich kürzer. Aus den Untersuchungen geht außerdem hervor, daß es unrichtig ist zu sagen, das VOLON A 40 hat eine Wirkungsdauer zwischen zwei und vier Wochen. Bei einer Aussage über die Wirkungsdauer darf die Angabe nicht fehlen, in welche Beziehung die Wirkungsdauer gebracht ist.

Der Anstieg der Gesamtleukozytenzahl ist vier Stunden p.i. schon signifikant. Der Höhepunkt ist zwölf Stunden p.i. erreicht. 36 Stunden p.i. hat die Zahl der Leukozyten die Norm der Ausgangswerte wieder erreicht. Eine einmalige Injektion von VOLON A 40 führt zu einer Leukozytose für ca 36 Stunden.

Der Abfall der Eosinophilen ist vier Stunden p.i. signifikant. Acht Stunden p.i. ist der tiefste Punkt erreicht. Die Dauer der Depression der Eosinophilen ist 19 Tage zu beobachten. Sieben Tage nach der Injektion von VOLON A 40 sind keine Eosinophilen im Blut nachweisbar. Danach beginnen diese wieder im Blut zu erscheinen. 19 Tage nach der Injektion sind Werte erreicht, die sich statistisch von den Ausgangswerten nicht unterscheiden. Eine einmalige In-

jektion von VOLON A 40 ruft eine Eosinopenie für knapp drei Wochen hervor.

Ein Abfall der Zahl der Lymphozyten ist vier Stunden p.i. signifikant. Der tiefste Punkt ist acht Stunden p.i. erreicht. Danach steigen die Lymphozyten im Blut wieder an. Zwei Tage nach der Injektion hat die Zahl der Lymphozyten die Norm der Ausgangswerte wieder erreicht. Die einmalige Injektion von VOLON A 40 ruft eine zwei Tage dauernde Lymphopenie hervor.

Die segmentkernigen neutrophilen Granulozyten steigen vier Stunden p.i. stark an. Acht Stunden p.i. ist der Höhepunkt erreicht. Danach geht ihre Zahl langsam zurück. Acht Tage nach der Injektion von VOLON A 40 unterscheidet sich ihre Zahl nicht mehr von der der Vorversuche. Ein erneuter Anstieg der Neutrophilen bis zum elften Tag p.i. ist erkennbar. Die einmalige Injektion von VOLON A 40 ruft eine Erhöhung der Zahl der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten hervor, die ca elf Tage anhält.

Der Blutzuckergehalt ist vier Stunden p. i. deutlich höher als in der Phase der Vorversuche. Acht Stunden p.i. ist der höchste Wert erreicht. Der Blutzuckergehalt sinkt, ist aber erst ab viertem Tag p.i. wieder im Bereich der Werte der Vorversuche. Die einmalige Injektion von VOLON A 40 ruft eine Blutzuckererhöhung hervor, die drei Tage lang anhält.

Der Gesamteiweißgehalt des Blutes steigt deutlich an. 24 Stunden p.i. ist eine Erhöhung statistisch zu sichern. Der Höhepunkt liegt 48 Stunden p.i. Danach fällt der Gesamteiweißgehalt langsam ab. Vom vierten bis fünften Tag an haben die Werte wieder die Ausgangsnorm erreicht. Eine einmalige Injektion von VOLON A 40 ruft eine Erhöhung des Gesamteiweißgehaltes im Blut hervor, die fünf Tage anhält.

Wie oben schon geschrieben, ist eine Wirkung des VOLON A 40 auf die Aktivität der Creatinkinase und auf die Elektrolyte

Natrium und Kalium nicht festgestellt worden. Muskelatrophien, die auf Behandlung mit VOLON erfolgen können, sind bei keinem der untersuchten Hunde beobachtet worden. Insofern ist es nicht verwunderlich, daß die Aktivität des Enzyms Creatinkinase keine Veränderungen aufweist.

An anderer Stelle ist schon ausgeführt worden, daß man bestrebt war, den mineralocorticoiden Effekt der Corticosteroidpräparate zu unterdrücken. Daß dies bei VOLON gelungen ist, zeigt sich wieder bei den Untersuchungen der Elektrolyte dieser Arbeit. Es konnten Veränderungen des Natrium- bzw. Kaliumhaushaltes nach VOLON A 40-Injektion nicht festgestellt werden.

Die Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl wird - wie aus dem Differentialblutbild hervorgeht - von den neutrophilen Granulozyten hervorgerufen. Corticosteroide vermögen die Granulopoese anzuregen, die in der Regel im Knochenmark, bei Hunden aber auch in Milz und Leber vonstatten geht. Es treten also vermehrt neutrophile Granulozyten im Blut auf, und die Leukozytenzahl insgesamt steigt dadurch. Die Lymphozyten fallen; denn Corticosteroide hemmen das lymphatische Gewebe, es kommt zu einer Mitosehemmung.

Der Eosinophilensturz nach Corticoidgabe ist so spezifisch, daß er als Funktionsprobe für die Nebennierenrinde herangezogen werden kann. Wahrscheinlich erfolgt die Eosinopenie dadurch, daß Corticosteroide Histamin neutralisieren. Ist im Blut kein Histamin vorhanden, so verschwinden die Eosinophilen vom Blut ins Gewebe. Ausserdem kann der Nachschub der Eosinophilen aus dem Knochenmark gestört sein.

Die anderen Leukozyten, das sind stabkernige neutrophile Granulozyten, basophile Granulozyten und Monozyten, weisen nach VOLON A 40-Injektion keine Veränderungen in ihrer Zahl auf.

Das VOLON A 40 ruft eine Blutzuckererhöhung hervor. Es kann deshalb zu den Glucocorticoiden gezählt werden. Die Glucocorticoide stimulieren die Gluconeogenese und den Eiweißabbau. Die durch den Proteinabbau freiwerdenden Amino-

säuren werden für die Gluconeogenese herangezogen. Dem Proteinabbau durch Corticosteroide folgt eine Abnahme der Muskulatur und des Gewichtes. Diese Symptome der Corticoidbehandlung fehlen bei einmaliger Anwendung des VOLON A 40.

Das VOLON A 40 ruft eine Steigerung des Gesamteiweißgehaltes des Blutes hervor. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nicht geklärt, um welche Eiweißfraktion es sich bei der Erhöhung handelt.

5. Zusammenfassung

Um die Wirkung des Langzeitcorticosteroidpräparates VOLON A 40 auf Leukozytenzahl, eosinophile Granulozyten, Differentialblutbild, Blutzucker, Gesamteiweiß, Creatinkinase und Natrium und Kalium im Blut bei Hunden zu ermitteln, wurde zehn Hunden je nach Gewicht 5 - 30 mg VOLON A 40 tief i.m. appliziert und Blut zur Untersuchung 4, 8, 12, 24, 36Stunden p.i., insgesamt über eine Dauer zwischen 15 und 40 Tagen, entnommen.

Die Leukozytenzahl steigt für 36 Stunden.

Eosinophile Granulozyten fallen ab. 19 Tage p.i. sind Werte erreicht, die sich in ihrer Höhe statistisch nicht von denen der Vorversuche unterscheiden.

Es entsteht eine Lymphopenie für zwei Tage.

Der Anstieg der neutrophilen Granulozyten erreicht 8 Stunden p.i. sein Maximum. Der Abfall auf die Ausgangswerte erstreckt sich über 11 Tage.

Die stabkernigen neutrophilen Granulozyten, die basophilen Granulozyten und die Monozyten zeigen keine spezifischen Veränderungen.

Der Blutzuckergehalt ist 3 Tage erhöht.

Der Gesamteiweißgehalt ist 5 Tage erhöht.

Eine Wirkung auf die Aktivität der Creatinkinase ist nicht zu beobachten.

Die Elektrolyte Natrium und Kalium zeigen keine spezifischen Veränderungen.

Herrn Professor Dr. H. Eikmeier möchte ich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte Unterstützung sehr herzlich danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. W. Kraft für die zahlreichen Anregungen und Ratschläge.

Für die Hilfe bei der mathematisch-statistischen Auswertung der Ergebnisse danke ich Herrn Professor Dr. N. Victor und seinen Mitarbeitern.

6. Literaturverzeichnis

- | | | |
|---|------------------------------------|--|
| 1 | ABDERHALDEN, R. (1952) | Die Hormone
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-
Heidelberg |
| 2 | AMMON, R., DIRSCHERL, W.
(1960) | Fermente, Hormone, Vitamine
Band II
G. Thieme Verlag, Stuttgart |
| 3 | APPELIUS, H. (1968) | Das Verhalten der eosinophilen
Granulozyten nach Applikation
von synthetischen Corticosteroid-
präparaten beim Schwein
Inaug. Diss., Tierärztl. Hochschule
Hannover |
| 4 | ARCHER, R.K. (1956) | The eosinophilic response in the
horse to intramedullary and intra-
dermal injections of histamine,
ACTH, and Cortisone
J. Path. Bact. <u>72</u> , 87 - 94 |
| 5 | ARCHER R.K. (1957) | The mechanism of eosinopenia pro-
duced by ACTH and corticoids in
the horse
J. Path. Bact. <u>74</u> , 387 - 395 |
| 6 | ARCHER, R.K. (1960) | The biology of the eosinophil
leucocyte
Vet. Rec. <u>72</u> , 155 - 157, 158 |
| 7 | ARCHER, R.K. (1964) | The eosinophil and its functions
Trans. St. John's Hosp. derm. Soc.,
Lond. <u>50</u> , 112 - 120 |
| 8 | ARCHER R.K. (1968) | The eosinophil leucocytes
Series Haematologica <u>1</u> , No. 4,
3 - 32 |

- 9 BARTHELMAI, G., CZOK, R. (1962) Enzymatische Bestimmungen der Glucose im Blut, Liquor und Harn
Klin. Wschr. 40, 585
- 10 BEGEMANN, H., KABOTH, W. (1967) Nebenwirkung der Cortisonderivate
Der Internist, 8. Jahrgang, Heft 3
85 - 94
- 11 BERNSTEIN, S. (1956) zit. b. HART, GOLDING, BURLEY
- 12 BERNSTEIN, S. (1958) Recent Progr. Hormone
Research 14, 1 - 27
- 13 BIESEMAN, H. (1950) Untersuchungen über tagesrhythmisch
Schwankungen im Blutzuckergehalt
des Pferdes
Vet. Diss. Hannover
- 14 BIRO, L., GRABER H (1966) Klinische Anwendung der Cortison-
derivate
AKADE MIAI KIADO, Budapest
- 15 BORMANN, A. (1958) Arzneimittelforschung 8, 400 - 402
- 16 BRAUNSTEINER, H. (1959) Physiologie und Physiopathologie
der weißen Blutzellen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 17 BUNIM et al. (1955) zit. b. HART, GOLDING, BURLEY
- 18 CONROY, J. D. (1963) Intralesional Injection of Tri-
amcinolone Acetonide for Treatment
of Dermatoses of the Cat and Dog
J. of the American Veterinary
Association, Vol. 143 No. 7
717 - 721
- 19 DEMANET, J. C.,
DE MEUTTER, R. C.
GEPTS, W. (1958) Metabolic changes induced by pro-
longed administration of cortisone
to dogs
Acta endocr., Copenhagen 27,
281 - 291

- 20 DICZFALUSY, E., BIRKE, G.,
PLANTIN, L. O. (1956) Corticosteroidbestimmung und ihre
klinische Bedeutung
Klin. Wschr. 34, 225 - 231
- 21 DIEDRICHSSEN, G. (1967) Das Verhalten der Blutglucose, der
eosinophilen Granulozyten und des
übrigen Differentialblutbildes
nach Applikation von synthetischen
Corticosteroidpräparaten beim
Schwein
Inaug. Diss., Tierärztl. Hochschule
Hannover
- 22 DOUGHERTY, T.F., WHITE, A.
(1943, 1944, 1945, 1947) zit. b. ROSSBACH
- 23 DOUGHERTY, T.F. et al. (1956) Annals New York Acad. Sc. 64, 466
zit. b. von HEYDEN
- 24 DOUGHERTY, T.F. et al. (1958) Endocrinology 62, 455
zit. b. von HEYDEN
- 25 DUBOIS, E.L. (1958) J. Amer. med. Ass. 167, 1590
zit. b. WILLIAMS
- 26 EIKMEIER, H., MANZ, D. (1965) Untersuchungen zur Eosinophilie
des Hundes
I. Rassendisposition und Einfluß
der Endoparasiten
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 78,
134 - 136
- 27 EIKMEIER, H., MANZ, D. (1966) Untersuchungen zur Eosinophilie des
Hundes
II. Vorkommen der Eosinophilie bei
verschiedenen Erkrankungen mit Aus-
nahme der Verdauungsstörungen
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 79,
84 - 86

- 28 EIKMEIER, H., MANZ, D. (1966) Untersuchungen zur Eosinophilie des Hundes
III. Vorkommen der Eosinophilie bei Verdauungsstörungen
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 79, 329 - 331
- 29 EIKMEIER, H., MANZ, D. (1966) Corticosteroidtherapie in der Veterinärmedizin
CELA GmbH, Ingelheim
- 30 EIKMEIER, H. (1967) Erfahrungen mit der Cortisontherapie bei den mit Eosinophilie verlaufenen Erkrankungen des Hundes
Kleintier-Prax. 12, 33 - 34
- 31 EIKMEIER, H. (1970) Therapie innerer Krankheiten der Haustiere
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
- 32 FERRARA, A., FERRARA, B. (1956) Effect of cortisone on the leucocyte count of the fowl
Acta med. vet., Napoli 2, 263 - 268
- 33 FERREIRA NETO, J. M., SANTOS VIANA, E., MACHADO MAGALHAES, L. (1967) The test of eosinopenia produced by ACTH in clinically healthy dogs
Arqs. Esc. Vet. Minas Gerais 18, 41 - 46
- 34 FIEGEL, G., KELLING, H.W. (1958) Klinisch-experimentelle Studien zum Verhalten von Triamcinolon. - Unterschiede zu anderen Corticosteroiden
M.M.W. 42, 1605 - 1608
- 35 FIEGEL, G. (1960) Differential-Indikation synthetischer Glukokortikoide
M.M.W. 27, 1717 - 1720
- 36 FISCHER, H., STIRNER, U. (1969) Zur vergleichenden Prüfung corticoidhaltiger Zubereitungen am Entzündungsmodell der Pyriker-Quaddel
Zeitschr. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 44, Heft 16, 549 - 554

- 37 FISCHER, W. (1971) Behandlungsversuche bei der Azeton-
ämie des Rindes mit Triamcinolon-
Acetonid
Sonderdruck aus Deutsche Tierärztl.
Wschr., 78. Jahrgang, Heft 14,
402 - 405
- 38 FLORINI, J. R. et al. (1961) Exp. Ther. Res. 131, 287
zit. b. von HEYDEN (VOLON-Tabl.)
- 39 FORSHAM, P. H. (1965) Zur Funktion der Nebennierenrinde
Ciba-Symposium, 13, 47 - 53
- 40 FREUDIGER, U. (1966) Die Therapie der lymphatischen Leu-
kämie des Hundes
Schweiz. Arch. Tierkl. 108, 665 - 675
- 41 FREYBERG, R.H., BERNTSEN,
C.A., HELLMAN, L. (1958) zit. b. WILLIAMS, R.S.
- 42 FRIED (1955) zit. b. HART, GOLDING, BURLEY
- 43 FRIED, J., BORMANN, A.,
KESSLER, W.B., GRABOWICH, P., J. Amer. chem. Soc. 80, 2338
SABO, E.F. (1958) zit. b. von HEYDEN (VOLON A-Externa)
- 44 FRIMMER, M. (1969) Pharmakologie und Toxikologie
F. K. Schattauer Verlag
- 45 GALLE, O. (1969) Untersuchungen über den Natrium-,
Kalium-, Calcium- und Blutzucker-
serumspiegel bei gesunden Pferden
(Normalwerte, Tagesschwankungen und
Veränderungen nach Applikation eines
Glucocorticoids (Voren))
Inaug. Diss. Freie Univ. Berlin
- 46 GIERSCHIK, H. (1959) Adrenokortikotropes Hormon und Neben-
nierenrindenhormone in der Tierheil-
kunde (I. Teil)
Pr. Tierarzt, 441 - 443

- 47 GIERSCHIK, H. (1960) Adrenokortikotropes Hormon und Nebennierenrindenhormone in der Tierheilkunde (II. Teil)
Pr. Tierarzt, 9 - 15
- 48 GIESE, G. (1963) Untersuchungen über das stressbedingte Auftreten eosinophiler Leukozyten in der Haut bei Schweinen und Hunden
Inaug. Diss. Hannover
- 49 GOETSCH, D., McDONALD, L.E., ODELL, G., (1959) The effects of four synthetic corticosteroids on leucocytes, blood glucose, and plasma sodium and potassium in the cow
Amer. J. vet. Res. 20, 697 - 701
- 50 GOYERT, K., GAUMITZ, E. (1966) Ther. d. Gegenw. 105, 1029
zit. b. von HEYDEN (VOLON-Externa)
- 51 GRANT, S.D. et al. (1965) New Engl. J. Med. 273, 1115
zit. b. von HEYDEN (VOLON-Tabl.)
- 52 GROSS, R. (1952) Zur Eosinophilenzählung. Zum Mechanismus des sog. Eos.-Tests. Diskussion Seite 151 - 153 aus 1. Freiburger Symposium an der Med. Uni.-Klinik v. 8. - 10. Juni 1952
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
- 53 HART, F.D., GOLDING, J.R., BURLEY, D. (1958) Triamcinolone
Lancet, September, 495 - 510
- 54 HATAYA, M., FUJITA, T., ICHIKI, H., MOTOYOSHI, S., KUSUNOKI, Y. (1956) Effects of ACTH, epinephrine and atropine on the blood picture of the dog
Jap. J. vet. Sci. 18, 1 - 10

- 55 HEIDRICH, H. J., MÜLLING, M., WESER, M., WINDISCH, J. (1963) Das Verhalten der Glucosewerte im Blut gesunder Rinder nach Dexamethason und Dexamethason TMA-Applikation
Tierärztl. Umschau 18, 288 - 290
- 56 HEFLEY, B.F. et al. (1964) The use of triamcinolone acetone injection: in the treatment of allergic problems
Am. Allergy, 22, 244
- 57 von HEYDEN GMBH VOLON A-Kristallsuspension ad us. vet. zur intramuskulären, intra-artikulären und intrafokalen Corticoidtherapie
- 58 von HEYDEN GMBH (1969) VOLON A-Externa
- 59 von HEYDEN GMBH (1972) VOLON A 10, 40, 80
- 60 von HEYDEN GMBH (1973) VOLON-Tabletten
- 61 HICKS, R., WEST, G.B. (1958) Adrenal Cortical Hormones and the Formation of Histamine and 5-Hydroxytryptamine
Nature 18, 1342 - 1343
- 62 HILLS, A.G., FORSHAM, P.H., FINCH, C.A. (1948) zit. b. ROSSBACH
- 63 HIRSCHMANN et al. (1953) zit. b. HART, GOLDING, BURLEY
- 64 HOLM, L.W., HOWARTH, J.A., KELLEHER, J. (1951) zit. b. ROSSBACH
- 65 HÜBENER, H.J., STAIB, W.H. (1965) Biochemie und Klinik
Biochemie der NNR-Hormone
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 66 JAHN, W. (1957) ACTH und Glucocorticoide
Dtsch. tierärztl. Wschr. 64, 446 - 450
- 67 JAMES, A.P.R. (1960) Intradermal triamcinolone acetone in localized lesions
Antibiot. Med. 7, 495

- 68 JASPER, D.E., JAIN, N.C. (1965) The Influence of Adrenocorticotropic Hormone and Prednisolone upon Marrow and Circulating Leukozytes in the Dog
Am. J. vet. Res. 26, 844 - 850
- 69 JUNGE, W. (1965) Die Behandlung allergischer Atemwegerkrankungen mit einem Depot-Kortikosteroid
Therapiewoche 15, 1251
- 70 KAISER, K. (1965) Cortisonderivate in Klinik und Praxis
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 71 KARLSON, P. (1967) Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 72 KELLER, E. (1967) Voren, ein Prophylaktikum bei der Gebärparese
Pr. Tierarzt 48, 369 - 370
- 73 KERR, W. R., ROBERTSON, M., McGIRR, J. L. (1951) zit. b. ROSSBACH
- 74 KIPKE, H.D., SEIDEL, H., KOLB, E. (1970) Untersuchungen an Schweinen
XXXII. Mitteilung. Das Verhalten der Glucosekonzentration im Plasma und den Erythrozyten nach Applikation von ACTH und Glukokortikosteroiden
Arch. exp. Vet. Med. 24, 337 - 342
- 75 KOLB, E. (1956) Untersuchungen über "wahre Glukose", Gesamtreduktion und Restreduktion im Blut und Plasma von Haustieren
Arch. exp. Vet. Med. 10, 859 - 873
- 76 KOLB, E. (1962) Lehrbuch der Physiologie der Haustiere
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena

- 77 KOLB, E. (1963) Zur Biochemie und Pathophysiologie der Nebennierenrinde bei Haustieren Mh. Vet. Med. 18, 771 - 777
- 78 KRAFT, H. (1962) Tagesrhythmische Schwankungen der Zahl der Eosinophilen Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 75, 92
- 79 KRÖLLING, O., GRAU, H. (1960) Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere Verlag Paul Parey
- 80 KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. (1966) Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 81 LANGE, R. (1971) Langzeitbehandlung mit Depot-Corticoiden und Nebennierenrindensystem Med. Welt 22, 1930 - 1932
- 82 LANGE, W., GERNHARD, K. (1969) Untersuchungen über den Einfluß exogener Belastung auf die 11-Hydroxykortikosteroid-Plasmakonzentration und das Verhalten der eosinophilen Granulozyten beim Rind Mh. Vet. Med. 25, 140 - 144
- 83 LERNER, J.L. et al. (1964) Anti-inflammatory steroids: potency, duration and modification of activities Am. N.Y. Acad. Sci. 116, 1071
- 84 LERNER, J.L. et al. (1964) Comparison of Anti-Granuloma, Thymolytic and Glucocorticoid Activities of Anti-inflammatory steroids Proc. Soc. exp. Biol. 116, 385
- 85 LEUTHARDT, A. (1959) Lehrbuch der physiologischen Chemie Verlag Walter de Gruyter u. Co Berlin

- 86 LORBACH, W.D. (1974) Der Einfluß zweier Corticosteroidpräparate auf Gesamtleukozytenzahl, eosinophile Granulozyten, Differentialblutbild, Blutzucker und die Elektrolyte Natrium und Kalium im Blutplasma beim Hund
Inaug. Diss. Gießen (in Vorbereitung)
- 87 LÜTZENKIRCHEN, A. (1951) Der Thorntest und seine klinische Bedeutung
Dtsch. med. Wschr. 76, 1600 - 1601
- 88 LUPKE, H., HOFFMANN, R. (1964) Vergleichende Untersuchungen verschiedener Blutzuckerbestimmungsmethoden im Rinderblut
Zbl. Vet. Med. A 11, 49 - 56
- 89 MAGALHAES, L. M., FERREIRA NETO, J.M. (1963) Variations in the number of circulating eosinophils in the same dog
Arqs. Esc. Vet. Minas Gerais 15, 311 - 322
- 90 MAPLEDEN, D.C., McSHERRY, B.J., STONE, J.B. (1960) Blood sugar levels in normal cows before and after treatment with Prednisolone and Dexamethasone
Canad. vet. J. 1, 309 - 312
- 91 MARTIN, J.E., LA GRANGE, W.E., FIELDER, F.G., SKELLEY, J.F., ARNOLD, M.W. (1954) Der Gebrauch von Cortison und Hydrocortison in der Veterinärmedizin
Vet. Med. 8, 324
- 92 MATTHEWS, H.A. (1962) Med. Times 934
zit. b. von HEYDEN (VOLON-Tabl.)
- 93 McKENZIE, A.W. (1962) Arch. Derm. 36, 611
zit. b. von HEYDEN (VOLON A-Externa)
- 94 McMAHON, F.G., GORDON, E.S., KENOYER, W.C., KEIL, P. (1960) Renal and Pituitary-Inhibiting Effects of Exogenous Corticosteroids in Normal Subjects
Med. Clin. N. Am. 45, 875

- 95 MELBY, J.C. (1961) zit. b. von HEYDEN (VOLON-Tabl.)
- 96 MERRIL, W.G., SMITH, V.R. (1954) zit. b. ROSSBACH
- 97 NIEPAGE, H. (1963) Zur Frage der Norm hämatologischer Werte beim Hund
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 76, 185 - 188
- 98 O'CONNOR, J.T. (1969) Unerwünschte Wirkung von Corticosteroiden in der Pferdepraxis
J. A. V. M. A. 153, 12, 1614
- 99 OLANSKY, S. (1963) The treatment of dermatosis by the intramuscular injection of a long-acting corticosteroid, triamcinolone acetonide
Curr. ther. Res. 5, 319
- 100 OSBALDISTON, G.W., JOHNSON, J.H. (1972) Effect of ACTH and selected glucocorticoids on circulating blood cells in horses
Journal of the American Veterinary Medical Association 161, No. 1, 53 - 56
- 101 PICK, M. (1970) Erste Erfahrungen in der Therapie der chronischen Erkrankungen des Respirationstraktes der Pferde mit Triamcinolon-Acetonid (VOLON A 40)
Tierärztl. Umschau 25, 195 - 200
- 102 PUNTIGAM, F., BERGER, K. (1953) zit. b. ROSSBACH
- 103 RAMSEY, R.H. (1961) Prolonged anti-inflammatory response following intramuscular administration of steroids in treatment of rheumatoid arthritis
Arthr. and Rheum. 4, 433

- 104 RAPOPORT, S.M. (1969) Medizinische Biochemie
VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin
- 105 RAUSCH-STROOMANN, J.G.,
PETRY, R., BRANDT, T.,
THOMAS, E. (1971) Vergleichende Untersuchungen über
die intramuskuläre und intraarti-
kuläre Anwendung des Depot-Steroid-
präparates Triamcinolon-Acetonid
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21,
836 - 840
- 106 ROGERS, J.A. (1956) zit. b. ROSSBACH
- 107 ROSSBACH, H.D. (1967) Vergleich der Wirkung von zwei
Glucocorticoiden auf das Blutbild
bei Kühen
Inaug. Diss. Freie Univ. Berlin
- 108 SACHS, L. (1969) Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag Berlin, Heidelberg
New York
- 109 SCHAEWEN, H. (1969) Normwerte hämatologischer Merkmale
beim Hund
Inaug. Diss. Freie Univ. Berlin
- 110 SCHALM, O.W. (1965) zit. b. ROSSBACH
- 111 SCHALM, O.W. (1966) Clinical significance of the eosin-
ophil leukocyte
Calif. Vet. 20, No. 3, 17, 22,
29 - 30
- 112 SCHENCK, M., KOLB, E.
(1971) Grundriß der physiologischen Chemie
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena
- 113 SCHER, R.K. (1964) Triamcinolone acetonide intramuscu-
larly: Effective long-acting steroid
therapie in dermatologic disorders
J. Amer. Geriat. Soc. 12, 328
- 114 SCHERMER, S. (1954) Die Blutmorphologie der Laborato-
riumstiere

- 115 SCHEUNERT, A.,
TRAUTMANN, A. (1965) Lehrbuch der Veterinär-Physiologie
Verlag Paul Parey
- 116 SCHILLING, V. (1943) Das Blutbild und seine klinische
Verwertung. Kurzgefaßte technische,
theoretische und praktische Anlei-
tung zur mikroskopischen Blutunter-
suchung
Fischer Verlag, Jena
- 117 SCHIMKE, E., SEIDEL, H.,
GRÜNBAUM, E., BÖRNERT, D.
(1967) Klinische, labordiagnostische,
elektrophonokardiographische und
röntgenologische Untersuchungen
unter Berücksichtigung des ACTH-
Testes bei der Möller-Barlowschen
Krankheit und der Akropachie des
Hundes
Wien. tierärztl. Mschr. 54, 650
- 118 SCHMIDT, S. (1966) 3-Wochenwirkung intramuskulärer
Applikation von Triamcinolon-Aceto-
nid bei Polyarthrititis rheumatica?
Therapiewoche 16, 1670
- 119 SCHÖBEL, C. (1968) Vergleichende Untersuchungen mit
vier verschiedenen Blutzuckerbe-
stimmungsmethoden und Blutzucker-
werte bei klinisch gesunden Hunden
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 81,
316 - 321
- 120 SCHÜLKE, B. (1963) Zur Zählung der eosinophilen Granu-
lozyten
Mh. vet. Med. 18, 788 - 792
- 121 SCHÜTZ, W. (1954) Flammenphotometrische Untersuchungen
von Ca, Na und K im Blutserum der
Haustiere. Methodische Untersuchun-
gen und Normalwerte
Inaug. Diss. Gießen

- 122 SCHULZ, L. (1961) Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese schockartiger und rheumatischer Krankheiten des Schweins
III. Permeabilitätsstörungen an präterminalen Gefäßen des Schweines und ihre Beziehungen zur Gewebseosinophilie
Dtsch. tierärztl. Wschr. 68, 353 - 359
- 123 SCHWARZ, R., HARMEYER, J. (1966) Nebenniere, Bau und Funktion
Dtsch. tierärztl. Wschr. 74, Heft 14, 336 - 345, Heft 15, 363 - 367
- 124 SHAW, J. C. (1947) zit. b. GIERSCHEK
- 125 SHERWOOD, H. et al. (1967) Triamcinolon-Acetonid i.m. für die Behandlung von Hautkrankheiten und allergischen Krankheiten
Curr. ther. Res. 9, 114 - 130
- 126 SLESINGER, L. (1969) Der Einfluß von Hydrokortison auf die Glukosekonzentration im Blutplasma der Hühner
Wien. tierärztl. Mschr. 56, 193 - 194
- 127 SOLIMAN, M.K. (1964) Causes of eosinopenia following adrenocorticotrophic hormone and cortisone administration in rats.
Vet. Med. J., Giza 9, 89 - 93
- 128 SYBESMA, W., VAN DER VEEN, H.E. (1962) Eosinopenia after injection of corticotropin into bulls
Tijdschr. Diergeneesk 87, 691 - 698
- 129 SZUMLAKOWSKI, R., SCHMIDT, K. (1962) Ein Beitrag zur Anwendung der Corticosteroide in der Veterinärmedizin
Wien. tierärztl. Mschr. 49, 509 - 521

- 130 TETTENBORN, D. (1963) Blutzuckerbestimmungen bei gesunden und kranken Rindern mit der Glukose-oxydasemethode
Inaug. Diss. Hannover
- 131 THORN, G.W. et al. (1948) zit. b. ROSSBACH
- 132 THORN, G.W. (1949) zit. b. ROSSBACH
- 133 VIGUE, R.F. (1958) zit. b. ROSSBACH
- 134 VÖLKER, H. (1971) Konzentrationen sowie Beziehungen von 11-Hydroxykortikosteroiden im Plasma und der eosinophilen Granulozyten nach Procortaninjektionen beim Kalb
Monatshefte f. Veterinärmedizin, 26 Heft 23, 911 - 915
- 135 WEISSBECKER, L. (1955) Die Funktionsprüfung des Hypophysen-NNR-Systems mit Depot-ACTH
Dtsch. med. Wschr. 80, 151 - 152
- 136 WILLIAMS, R.S. (1959) Triamcinolone Myopathy
The Lancet 1959, 698 - 701
- 137 WINQVIST, G. (1954) zit. b. ROSSBACH
- 138 ZUCKNER, J. (1961) Treatment of rheumatoid arthritis by intramuscular triamcinolone acetate and triamcinolone diacetate
Am rheum. Dis. 20, 274

7. Lebenslauf

Am 27. November 1945 wurde ich in Zeitz geboren. Nach vierjähriger Grundschulausbildung in Bad Soden am Taunus besuchte ich von 1956 bis 1965 das Leibniz-Gymnasium in Ffm-Höchst, wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Von April 1965 bis März 1967 leistete ich freiwilligen Wehrdienst als Soldat auf Zeit in der Bundeswehr.

Im April 1967 begann ich an der Justus Liebig-Universität zu Gießen das Studium der Veterinärmedizin und schloß es am 3. Juli 1972 mit der Tierärztlichen Prüfung ab.

Von August bis November 1972 war ich bei mehreren Tierärzten als Assistent und Urlaubsvertreter beschäftigt.

Die Arbeit an der vorliegenden Dissertation habe ich im Dezember 1972 aufgenommen.

Erläuterungen zu den Tabellen der Hunde 1 - 10 und zu der
Tabelle der Mittelwerte:

Spalte 1:	Datum
Spalte 2:	Uhrzeit
Spalte 3:	Versuchsnummer
Spalte 4:	Leukozyten pro mm^3 Blut
Spalte 5:	Eosinophile Granulozyten pro mm^3 Blut
Spalte 6:	Lymphozyten in %
Spalte 7:	Stabkernige neutrophile Granulozyten in %
Spalte 8:	Segmentkernige neutrophile Granulozyten in %
Spalte 9:	Eosinophile Granulozyten in %
Spalte 10:	Basophile Granulozyten in %
Spalte 11:	Monozyten in %
Spalte 12:	Blutzucker in mg pro 100 ml Blut
Spalte 13:	Creatinkinase in mU pro ml Serum
Spalte 14:	Gesamteiweiß in g pro 100 ml Blut
Spalte 15:	Natrium in mg pro 100 ml Blut
Spalte 16:	Kalium in mg pro 100 ml Blut

In der Tabelle der Mittelwerte sind jene Spalten freige-
lassen worden, deren Versuchsergebnisse nicht gemittelt
wurden.

Hund 1

Dt. Schäferhund, weibl., Alter: ca 5 J., Gewicht: 31,4 kg

20,0 mg VOLON A 40

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
4.2.		8	1	8800	280	26,7	0	64,3	9,0	0	0	97,4	9	6,28	332	16,2
4.2.		20	4	8425	280	23,0	0	69,0	8,0	0	0	97,4	11	6,25	341	17,0
5.2.		8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.2.		12	5	9100	150	14,7	0	84,7	0,6	0	0	104,2	7	6,26	341	16,8
5.2.		16	6	9700	0	6,0	0	94,0	0	0	0	133,3	11	-	-	-
5.2.		20	7	10175	0	14,3	0	85,7	0	0	0	119,3	3	-	-	-
6.2.		8	8	9825	0	19,7	0	80,3	0	0	0	109,4	8	6,46	323	15,1
6.2.		20	9	8450	0	16,7	0	83,3	0	0	0	113,0	5	-	-	-
7.2.		8	10	8300	0	28,7	0	71,3	0	0	0	101,0	3	6,55	323	15,7
7.2.		20	11	8150	0	26,1	0	73,9	0	0	0	120,8	0	-	-	-
8.2.		8	12	8000	0	29,3	0	69,3	0	0	1,4	100,5	2	6,62	323	16,3
8.2.		20	13	8700	0	23,3	0	76,7	0	0	0	107,8	8	-	-	-
9.2.		18	14	8600	0	39,3	0	60,7	0	0	0	117,2	5	6,24	334	17,4
10.2.		18	15	8700	0	40,3	0	59,2	0	0	0,5	103,2	12	6,23	341	17,0
11.2.		12	16	8300	0	37,1	0	62,9	0	0	0	94,1	10	6,26	335	15,8
12.2.		8	17	8750	0	36,0	2,0	61,5	0	0	0,5	116,1	8	6,29	336	15,2
13.2.		8	18	8550	0	25,3	0,5	73,2	0	0	1,0	110,8	8	6,31	333	16,8
15.2.		8	19	8250	0	17,4	0,9	81,4	0	0	0,3	118,3	11	6,35	335	16,0
17.2.		8	20	8700	40	24,5	0,7	73,4	0,3	0	1,1	115,3	11	6,32	333	14,8
19.2.		8	21	8300	50	20,7	0	79,0	0	0	0	93,9	8	6,18	323	14,8
21.2.		8	22	8100	60	21,7	0,7	77,0	0,6	0	0	93,4	7	6,21	321	15,8
23.2.		8	23	8000	180	29,3	0	69,0	1,4	0	0,3	98,5	12	6,21	321	15,6

Hund 2

Dt. Schäferhund, weibl., Alter: ca 4 J., Gewicht: 32,8 kg

20,0 mg VOLON A 40

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8.4.	8	1	12500	660	21,7	0	67,3	9,3	0,3	1,3	84,7	8	6,00	327	16,4
8.4.	20	4	13450	460	30,0	0,7	65,3	4,0	0	0	99,5	8	6,03	325	16,8
9.4.	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.4.	12	5	18100	80	19,0	1,3	78,3	0,4	0	1,0	111,2	8	6,08	330	17,0
9.4.	16	6	17800	0	14,3	0	84,7	0	0	1,0	118,4	7	-	-	-
9.4.	20	7	18100	0	6,0	2,0	92,0	0	0	0	164,3	5	-	-	-
10.4.	8	8	14850	0	16,7	1,3	82,0	0	0	0	131,6	8	6,52	325	15,2
10.4.	20	9	8300	20	24,0	1,0	75,0	0	0	0	112,8	7	-	-	-
11.4.	8	10	7700	0	23,0	0,3	75,4	0	0	1,3	115,3	10	6,40	314	15,5
11.4.	20	11	8300	0	20,0	0,6	78,1	0	0	1,3	116,3	8	-	-	-
12.4.	8	12	7750	0	24,6	1,3	73,8	0	0	0,3	126,5	11	6,10	327	16,6
12.4.	20	13	9200	0	24,3	1,3	72,3	0,4	0	1,7	138,8	8	-	-	-
13.4.	18	14	10200	0	25,0	1,0	73,3	0	0	0,7	73,0	13	6,14	316	14,8
14.4.	18	15	10050	0	17,7	0,3	81,3	0	0	0,7	96,2	11	6,14	325	16,5
15.4.	12	16	10100	0	20,0	0,3	78,7	0	0	1,0	96,5	12	6,02	315	15,8
16.4.	8	17	9250	20	21,0	0,3	77,7	0	0	1,0	97,3	8	6,04	312	15,3
17.4.	8	18	8500	0	27,0	0	72,7	0	0	0,3	94,1	16	6,03	321	16,1
19.4.	8	19	9050	0	23,3	1,7	73,7	0,3	0	1,0	92,4	11	6,06	314	17,2
21.4.	8	20	9350	20	23,3	0,7	75,3	0	0	0,7	81,6	18	6,14	314	16,8
23.4.	8	21	9600	0	20,0	0,4	79,3	0	0	0,3	91,9	16	6,10	316	15,2
25.4.	8	22	8150	0	20,0	0,4	79,3	0	0	0,3	81,1	10	6,02	312	15,6
27.4.	8	23	7300	80	19,4	1,0	78,0	0,3	0	1,3	93,0	8	6,13	322	16,2
29.4.	8	24	-	60	-	-	-	-	-	-	-	7	6,08	-	-
1.5.	8	25	-	200	-	-	-	-	-	-	-	8	6,08	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8.4.	8	1	12100	300	21,3	1,7	71,7	4,6	0	0,7	109,7	15	6,18	321	16,3
8.4.	20	4	11050	140	21,0	1,3	65,7	7,7	0,6	3,7	115,0	17	6,20	335	17,2
9.4.	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.4.	12	5	13300	20	11,7	2,0	81,3	2,3	0	2,7	136,1	8	6,23	334	16,8
9.4.	16	6	16200	0	8,0	3,7	84,7	0,3	0	3,3	162,8	8	-	-	-
9.4.	20	7	17400	0	13,0	2,0	83,7	0	0	1,0	150,0	8	-	-	-
10.4.	8	8	12650	0	11,7	3,3	83,3	0	0	1,7	137,8	8	6,24	345	15,8
10.4.	20	9	12250	0	6,7	4,0	87,3	0	0	2,0	153,6	5	-	-	-
11.4.	8	10	10100	0	24,0	2,0	73,3	0	0	0,7	148,3	10	6,34	322	15,2
11.4.	20	11	11000	0	25,3	2,0	72,0	0	0,3	0,4	150,0	5	-	-	-
12.4.	8	12	10850	0	19,3	0,7	78,7	0	0	1,3	128,6	8	6,36	339	16,6
12.4.	20	13	10250	0	17,0	1,3	80,7	0	0	1,0	86,2	10	-	-	-
13.4.	18	14	12650	0	24,0	0,7	75,3	0	0	0	91,4	15	6,34	313	16,6
14.4.	18	15	12600	0	20,0	0,4	79,0	0	0	0,6	77,3	10	6,24	301	16,5
15.4.	12	16	10150	0	23,2	0	76,3	0	0	0,5	78,5	6	6,15	305	16,3
16.4.	8	17	8500	0	25,3	0,3	74,1	0	0	0,3	99,5	8	6,12	302	15,9
17.4.	8	18	8550	20	19,0	1,3	78,7	0	0	1,0	81,1	10	6,21	306	15,1
19.4.	8	19	8450	0	19,7	0,6	79,0	0,4	0	0,3	78,4	8	6,15	300	15,9
21.4.	8	20	10450	0	23,3	1,7	74,0	0,6	0	0,3	83,3	11	6,20	314	15,4
23.4.	8	21	8100	10	23,3	0	76,0	0	0	0,7	76,2	11	6,21	314	15,4
25.4.	8	22	10350	20	18,0	1,0	80,3	0,4	0	0,3	81,1	19	6,20	310	15,5
27.4.	8	23	8750	80	18,7	2,0	78,0	0,3	0	1,0	83,8	16	6,21	318	15,2
29.4.	8	24	-	20	-	-	-	-	-	-	-	16	6,17	-	-
1.5.	8	25	-	60	-	-	-	-	-	-	-	8	6,20	-	-

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
4.6.		8	1	8750	380	30,3	1,0	64,7	3,7	0	0,3	72,7	10	6,15	338	16,4
4.6.		12	2	9150	200	26,3	1,0	65,3	7,4	0	0	93,3	28	-	-	-
4.6.		16	3	8600	480	33,3	0	64,3	2,1	0	0,3	90,7	12	-	-	-
4.6.		20	4	10050	440	27,3	0	71,3	1,4	0	0	95,8	18	-	-	-
5.6.		8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.6.		12	5	13950	60	3,0	1,0	94,0	1,7	0	0,3	149,0	16	6,17	323	16,9
5.6.		16	6	16400	0	4,7	1,3	93,7	0	0	0,3	220,6	21	-	-	-
5.6.		20	7	17400	0	4,0	2,0	94,0	0	0	0	183,0	33	-	-	-
6.6.		8	8	15700	0	7,0	0,3	92,7	0	0	0	141,2	21	6,49	341	16,1
6.6.		20	9	15100	0	15,3	0	84,0	0	0	0,7	145,5	22	-	-	-
7.6.		8	10	13350	0	19,7	1,3	79,0	0	0	0	151,6	15	6,45	320	16,4
7.6.		20	11	13750	0	18,7	0,3	80,7	0	0	0,3	127,8	46	-	-	-
8.6.		8	12	8850	0	22,0	0,6	77,4	0	0	0	131,5	23	6,47	344	16,2
8.6.		20	13	10600	0	18,0	0	81,7	0	0	0,3	162,4	26	-	-	-
9.6.		18	14	12000	0	14,0	1,7	84,0	0	0	0,3	185,6	33	6,33	333	16,8
10.6.		18	15	10200	0	18,7	1,0	80,3	0	0	0	150,9	23	6,25	331	16,4
11.6.		12	16	8700	0	20,3	0	79,4	0	0	0,3	128,9	15	6,19	327	15,8
12.6.		8	17	9050	0	21,7	1,0	77,0	0,3	0	0	144,3	12	6,27	331	15,8
13.6.		8	18	7100	0	22,0	0,3	77,0	0	0	0,7	103,1	26	6,25	338	16,8
15.6.		8	19	6900	0	18,3	1,0	80,4	0	0	0,3	90,4	18	6,22	345	16,1
17.6.		8	20	6500	0	27,3	0	72,4	0	0	0,3	105,0	23	6,29	345	16,2
19.6.		8	21	7050	0	25,3	1,7	72,7	0	0	0,3	103,1	21	6,26	336	16,5
21.6.		8	22	6800	0	27,3	0	72,7	0	0	0	96,5	28	6,24	346	17,1
23.6.		8	23	7000	0	23,3	0,7	76,0	0	0	0	98,5	25	6,25	333	17,3

FORTSETZUNG

Hund 4 FORTSETZUNG

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
25.6.	8	24	-	40	28,7	0	71,3	0	0	0	101,5	28	6,20	345	16,9
27.6.	8	25	7250	0	-	-	-	-	-	-	93,4	21	6,27	342	17,0
29.6.	8	26	6400	40	28,0	0,7	71,0	0,3	0	0	105,1	21	6,24	327	16,3
1.7.	8	27	-	180	-	-	-	-	-	-	100,5	36	6,25	330	16,9
3.7.	8	28	5800	120	27,0	0	72,3	0,7	0	0	102,0	16	6,24	334	15,7
5.7.	8	29	-	140	-	-	-	-	-	-	100,2	33	6,10	327	14,5
7.7.	8	30	6450	120	29,0	0	70,7	0,3	0	0	112,3	18	6,11	330	15,0
10.7.	8	31	-	80	-	-	-	-	-	-	102,2	16	6,15	331	16,3
13.7.	8	32	5700	140	26,7	0	71,3	2,0	0	0	98,6	15	6,15	330	15,0

Dt.-Kurzhaar, weibl., Alter: 5 J., Gewicht: 19,5 kg

Hund 5

15,0 mg VOLON A 40

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
25.6.	8	1	12250	60	21,3	0,3	78,4	0	0	0	124,3	23	6,78	338	15,0
25.6.	12	2	12200	40	26,7	0	73,3	0	0	0	127,0	28	-	-	-
25.6.	16	3	13000	60	26,0	0	73,0	1,0	0	0	138,9	50	-	-	-
25.6.	20	4	13500	40	33,7	0,3	65,7	0,3	0	0	134,4	21	-	-	-
26.6.	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26.6.	12	5	18000	0	5,3	2,7	92,0	0	0	0	233,3	33	6,79	327	14,8
26.6.	16	6	18250	0	16,0	0	84,0	0	0	0	226,8	8	-	-	-
26.6.	20	7	19150	0	17,3	0,7	82,0	0	0	0	202,0	18	-	-	-
27.6.	8	8	14600	0	16,3	0	83,7	0	0	0	120,2	25	6,79	333	15,2
27.6.	20	9	13250	0	14,3	1,0	84,7	0	0	0	121,3	20	-	-	-
28.6.	8	10	12950	0	21,7	0,3	78,0	0	0	0	115,2	28	6,98	318	16,0
28.6.	20	11	13100	0	20,0	0,7	79,3	0	0	0	125,3	21	-	-	-
29.6.	8	12	9250	0	21,3	0	78,7	0	0	0	145,5	31	6,98	312	16,5
29.6.	20	13	11200	0	16,7	0,3	83,0	0	0	0	113,2	35	-	-	-
30.6.	18	14	10200	0	17,3	0	82,7	0	0	0	110,5	28	6,95	315	16,4
1.7.	18	15	10400	0	26,0	0,6	73,4	0	0	0	117,6	36	6,90	327	16,8
2.7.	12	16	10550	0	25,3	0	74,7	0	0	0	133,0	28	6,82	320	15,9
3.7.	8	17	10700	0	18,0	0	81,7	0,3	0	0	112,3	20	6,80	330	16,3
4.7.	8	18	8950	0	18,3	0	81,7	0	0	0	118,6	15	6,77	323	15,0
6.7.	8	19	11900	0	22,0	0,3	77,0	0	0	0	133,0	18	6,76	323	14,9
8.7.	8	20	10600	0	20,7	0	79,3	0	0	0	111,3	25	6,79	318	15,7
10.7.	8	21	11050	0	21,3	0,7	77,0	1,0	0	0	137,5	20	6,71	321	15,2
12.7.	8	22	11500	0	19,7	0	80,3	0	0	0	130,0	7	6,74	323	15,4
14.7.	8	23	10300	40	24,0	0	75,0	0	0	1,0	124,3	18	6,72	342	15,4
16.7.	8	24	11850	140	22,7	0	76,3	1,0	0	0	121,3	21	6,72	333	14,4
18.7.	8	25	12400	100	19,0	0	80,0	1,0	0	0	120,0	33	6,73	318	15,2

Hund 6

Pinscherbastard, männl., Alter: 1,5 J., Gewicht: 5,7 kg

5,0 mg VOLON A 40

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2.7.	8	1	8200	220	28,3	0,7	70,7	0,3	0	0	115,6	20	6,22	335	15,5
2.7.	12	2	7300	100	22,3	0,7	76,4	0,6	0	0	116,1	18	-	-	-
2.7.	16	3	8250	160	28,4	0,6	68,0	2,0	0	1,0	125,2	12	-	-	-
2.7.	20	4	8200	120	28,0	0	71,0	1,0	0	0	117,3	15	-	-	-
3.7.	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.7.	12	5	15550	20	12,7	0,3	87,0	0	0	0	137,3	16	6,24	328	15,8
3.7.	16	6	16000	0	7,7	2,0	90,0	0	0	0,3	159,0	13	-	-	-
3.7.	20	7	15250	0	12,7	0	87,3	0	0	0	176,7	14	-	-	-
4.7.	8	8	13050	0	14,3	0	85,7	0	0	0	152,0	10	6,53	335	15,2
4.7.	20	9	9650	0	27,7	0,3	72,0	0	0	0	123,6	12	-	-	-
5.7.	8	10	9800	0	19,0	0	81,0	0	0	0	152,7	21	6,45	333	15,6
5.7.	20	11	10550	0	21,7	0,3	78,0	0	0	0	143,8	8	-	-	-
6.7.	8	12	11600	0	15,0	0	85,0	0	0	0	120,2	12	6,42	330	16,2
6.7.	20	13	11200	0	20,7	0	79,3	0	0	0	125,2	12	-	-	-
7.7.	18	14	10200	0	26,0	0	74,0	0	0	0	131,3	10	6,46	335	15,7
8.7.	18	15	10500	0	32,3	0	67,7	0	0	0	117,0	26	6,42	328	15,8
9.7.	12	16	11000	0	28,0	0	72,0	0	0	0	127,6	10	6,39	321	15,2
10.7.	8	17	11250	0	30,7	0	69,3	0	0	0	125,3	11	6,20	320	15,6
11.7.	8	18	11100	0	35,0	0,3	64,0	0	0	0,7	113,5	15	6,28	325	15,3
13.7.	8	19	11450	0	25,3	2,0	70,7	0	0	2,0	116,5	10	6,21	344	16,4
15.7.	8	20	9500	0	18,4	0,3	81,0	0	0	0,3	120,3	16	6,26	344	15,4
17.7.	8	21	8500	40	36,0	0	64,0	0	0	0	110,6	28	6,24	340	15,6
19.7.	8	22	7850	20	22,0	0	77,7	0,3	0	0	121,3	20	6,24	335	15,1
21.7.	8	23	8300	120	24,3	0	74,7	1,0	0	0	110,5	12	6,21	330	15,3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2.7.	8	1	11200	120	41,3	0	58,4	0,3	0	0	108,0	12	6,17	314	15,1
2.7.	12	2	11750	140	43,4	0,3	56,0	0,3	0	0	120,0	10	-	-	-
2.7.	16	3	11150	100	40,3	0	59,7	0	0	0	108,1	23	-	-	-
2.7.	20	4	12800	80	44,4	0,3	55,0	0,4	0	0,3	109,5	16	-	-	-
3.7.	8	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-
3.7.	12	5	16750	10	23,0	0,3	76,7	0	0	0	143,9	8	6,36	314	15,6
3.7.	16	6	16350	0	15,0	0,6	84,4	0	0	0	144,2	23	-	-	-
3.7.	20	7	19500	0	12,0	1,3	86,7	0	0	0	145,4	7	-	-	-
4.7.	8	8	10700	0	17,3	0	82,7	0	0	0	125,3	5	6,42	318	16,0
4.7.	20	9	7550	0	22,7	0	77,3	0	0	0	112,3	6	-	-	-
5.7.	8	10	7600	0	26,3	0	73,7	0	0	0	135,4	10	6,48	302	14,8
5.7.	20	11	8100	0	22,0	0,7	77,0	0	0	0,3	133,3	8	-	-	-
6.7.	8	12	12750	0	26,0	0	74,0	0	0	0	138,9	5	6,48	304	15,4
6.7.	20	13	8900	0	25,3	0	74,7	0	0	0	130,0	10	-	-	-
7.7.	18	14	8200	0	23,7	0,3	76,0	0	0	0	132,0	8	6,50	321	15,2
8.7.	18	15	8400	0	26,0	0,3	73,7	0	0	0	128,5	8	6,52	318	14,7
9.7.	12	16	9000	0	22,3	0,7	76,7	0,3	0	0	132,8	10	6,53	313	14,1
10.7.	8	17	8900	0	36,0	0	64,0	0	0	0	91,1	10	6,50	316	14,3
11.7.	8	18	10750	80	28,7	0	70,3	1,0	0	0	94,0	13	6,25	318	16,0
13.7.	8	19	11850	100	26,4	0	73,0	0	0	0,6	106,6	12	6,20	330	15,0
15.7.	8	20	10750	180	24,7	0,3	74,0	1,0	0	0	113,2	8	6,15	335	16,2
17.7.	8	21	9800	100	25,0	0	74,0	1,0	0	0	110,0	10	6,16	320	15,9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
16.7.	8	1	10400	180	28,3	0	70,7	1,0	0	0	90,0	21	6,66	338	15,0
16.7.	12	2	10200	160	33,0	0	65,7	1,3	0	0	95,3	15	-	-	-
16.7.	16	3	11500	100	28,0	0	71,0	1,0	0	0	112,0	20	-	-	-
16.7.	20	4	10750	120	29,7	0,3	69,7	0,3	0	0	110,0	10	-	-	-
17.7.	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17.7.	12	5	18850	40	20,4	0	79,3	0	0	0,3	127,3	13	6,65	333	14,8
17.7.	16	6	20600	0	27,3	0	72,7	0	0	0	134,0	13	-	-	-
17.7.	20	7	19100	0	18,0	0	82,0	0	0	0	136,0	12	-	-	-
18.7.	8	8	13650	0	20,7	0	79,3	0	0	0	133,3	16	6,87	340	15,5
18.7.	20	9	14650	0	9,0	1,0	90,0	0	0	0	114,0	12	-	-	-
19.7.	8	10	11600	0	19,7	0,3	80,0	0	0	0	118,6	21	6,87	345	16,4
19.7.	20	11	12650	0	14,3	0,3	85,4	0	0	0	114,0	13	-	-	-
20.7.	8	12	10100	0	17,7	0	82,3	0	0	0	96,0	31	6,91	331	16,0
20.7.	20	13	11650	0	30,0	0	69,7	0	0	0,3	104,0	12	-	-	-
21.7.	18	14	10600	0	30,0	0,3	69,4	0,3	0	0	106,0	12	6,60	342	16,3
22.7.	18	15	10700	0	22,7	0,3	76,7	0	0	0,3	98,0	15	6,43	338	16,4
23.7.	12	16	11550	0	29,7	0,3	69,7	0	0	0,3	87,3	16	6,47	338	16,0
24.7.	8	17	11250	0	23,7	0	76,3	0	0	0	98,0	20	6,47	344	16,1
25.7.	8	18	9950	0	20,3	0,3	79,4	0	0	0	97,3	13	6,37	345	16,5
27.7.	8	19	10000	0	18,7	0,3	81,0	0	0	0	96,0	12	6,38	341	15,5
29.7.	8	20	8400	0	27,7	0	72,3	0	0	0	110,0	12	6,35	333	16,0
31.7.	8	21	7900	60	32,0	0	67,7	0,3	0	0	105,4	32	6,41	322	15,3
2.8.	8	22	6400	60	30,3	0	69,4	0,3	0	0	103,5	12	6,40	323	16,3
4.8.	8	23	6200	40	28,0	0	71,7	0	0	0,3	106,9	12	6,41	338	16,5
6.8.	8	24	6350	60	30,7	0	69,0	0,3	0	0	91,1	13	6,43	323	15,0
8.8.	8	25	-	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10.8.	8	26	5900	60	30,3	0	69,0	0,7	0	0	112,9	15	6,50	338	15,4

Hund 9		Dt. Schäferhund, männl., Alter: 6 J., Gewicht: 45,1 kg										30,0 mg VOLON A 40				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
30.7.	8	1	9650	480	27,3	0	70,7	2,0	0	0	74,1	20	6,51	323	16,3	
30.7.	12	2	9800	480	26,3	0	72,0	1,7	0	0	80,5	21	-	-	-	
30.7.	16	3	10150	540	22,3	0	74,4	3,0	0	0,3	87,1	35	-	-	-	
30.7.	20	4	10100	460	28,7	0	69,3	2,0	0	0	86,3	18	-	-	-	
31.7.	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
31.7.	12	5	10650	60	19,0	0	81,0	0	0	0	89,1	15	6,56	345	16,6	
31.7.	16	6	13800	0	10,7	0	89,0	0	0	0,3	129,4	7	-	-	-	
31.7.	20	7	15900	0	15,3	0	84,7	0	0	0	113,4	8	-	-	-	
1.8.	8	8	12700	0	15,7	0	84,0	0	0	0,3	119,4	8	6,88	323	15,2	
1.8.	20	9	10150	0	18,7	0	81,3	0	0	0	139,3	10	-	-	-	
2.8.	8	10	9400	0	27,3	0	72,4	0	0	0,3	109,5	12	7,01	330	16,5	
2.8.	20	11	10000	0	29,0	0	71,0	0	0	0	133,3	8	-	-	-	
3.8.	8	12	7150	0	28,3	0	71,4	0	0	0,3	92,5	12	7,05	331	16,2	
3.8.	20	13	7600	0	26,0	0	73,7	0	0	0,3	101,3	7	-	-	-	
4.8.	18	14	8250	0	20,7	0	79,3	0	0	0	101,9	5	7,03	321	15,6	
5.8.	18	15	8200	0	21,0	0	79,0	0	0	0	108,9	7	6,56	323	17,0	
6.8.	12	16	8800	0	19,7	0,3	80,0	0	0	0	122,3	23	6,60	323	16,1	
7.8.	8	17	7750	20	25,3	0	74,7	0	0	0	128,7	8	6,66	323	15,6	
8.8.	8	18	7750	10	23,0	0	77,0	0	0	0	118,1	16	6,55	322	16,7	
10.8.	8	19	7450	0	25,3	0,3	74,4	0	0	0	122,3	12	6,56	333	14,0	
12.8.	8	20	7600	20	25,0	0	74,7	0,3	0	0	115,5	12	6,50	325	15,1	
14.8.	8	21	7750	20	26,0	0	73,7	0,3	0	0	124,3	15	6,52	339	17,0	
16.8.	3	22	6750	20	23,7	0	76,0	0,3	0	0	109,9	16	6,55	345	16,0	
18.8.	8	23	7200	40	19,3	0,4	79,4	0,6	0	0,3	112,5	7	6,58	334	15,9	
20.8.	8	24	7500	30	20,0	0	79,7	0,3	0	0	112,3	10	6,58	325	15,5	
22.8.	8	25	7400	100	19,7	0	79,3	1,0	0	0	109,5	8	6,56	327	15,8	
24.8.	8	26	7350	320	22,0	0	76,7	1,3	0	0	111,9	16	6,60	333	17,5	

Hund 10

Cockerspaniel, männl., Alter: 10 J., Gewicht: 16,8 kg

15,0 mg VOLON A 40

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
31.7.	8	1	11750	60	33,3	0,3	65,7	0,7	0	0	119,9	15	6,79	321	17,0
31.7.	12	2	10950	40	30,7	0	69,0	0,3	0	0	108,4	11	-	-	-
31.7.	16	3	11750	50	32,0	0,3	67,0	0,7	0	0	103,0	10	-	-	-
31.7.	20	4	12250	20	36,3	0	63,7	0	0	0	123,8	8	-	-	-
1.8.	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.8.	12	5	16350	0	10,3	2,0	87,0	0	0	0,7	124,4	15	7,01	348	17,1
1.8.	16	6	16650	0	8,0	0,3	91,7	0	0	0	138,5	15	-	-	-
1.8.	20	7	17550	0	22,0	0,3	77,7	0	0	0	128,9	15	-	-	-
2.8.	8	8	16250	0	33,7	0	66,3	0	0	0	94,5	16	6,80	314	16,9
2.8.	20	9	14500	0	30,0	0	70,0	0	0	0	103,5	31	-	-	-
3.8.	8	10	12900	0	24,7	0	75,3	0	0	0	123,4	16	6,82	334	17,4
3.8.	20	11	13050	0	22,3	0	77,7	0	0	0	127,4	15	-	-	-
4.8.	8	12	12050	0	23,0	0	77,0	0	0	0	114,4	7	6,78	514	15,8
4.8.	20	13	12200	0	31,3	0	68,7	0	0	0	109,0	8	-	-	-
5.8.	12	14	12300	0	25,7	0	74,0	0	0	0,3	115,4	15	6,77	321	15,7
6.8.	18	15	11750	0	20,7	0	79,3	0	0	0	125,9	8	6,80	335	15,7
7.8.	12	16	11500	0	23,3	0	76,7	0	0	0	102,7	12	6,80	327	16,5
8.8.	8	17	11650	0	23,0	0,3	76,4	0	0	0,3	109,7	12	6,81	327	17,6
9.8.	8	18	11100	0	23,0	0	77,0	0	0	0	128,4	14	6,82	330	17,4
11.8.	8	19	10150	0	25,7	0	74,3	0	0	0	103,5	11	6,80	330	17,5
13.8.	8	20	10050	10	26,3	0	73,7	0	0	0	101,2	13	6,78	333	16,0
15.8.	8	21	10700	0	26,0	0	74,0	0	0	0	103,7	18	6,76	335	17,9
17.8.	8	22	10300	10	21,7	0	78,0	0	0	0,3	118,5	12	6,78	342	16,0
19.8.	8	23	10650	0	23,7	0,3	76,0	0	0	0	114,1	8	6,78	321	16,3
21.8.	8	24	10300	40	23,0	0	76,7	0,3	0	0	128,4	16	6,80	333	17,1
23.8.	8	25	10450	40	19,7	0	80,0	0,3	0	0	126,4	16	6,81	328	17,0
25.8.	8	26	10000	40	24,7	0	77,7	0,3	0	0	145,6	14	6,70	330	16,5

Tabelle der Mittelwerte

[illegible]

